Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln, Berlin 47

Chefarzt: Professor Dr. med. Fritz Trautmann

KRITISCHE LITERATURÜBERSICHT ZUR DIAGNOSTIK DER CYSTISCHEN PANKREASFIBROSE ("MUCOVISCIDOSIS") AUFGRUND ERHÖHTER SCHWEISSELEKTROLYTWERTE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SOGENANNTEN MUCOVISCIDOSIS DES ERWACHSENEN UND DER ANWENDUNG DES QUALITATIVEN HANDSCHWITZTESTES

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietrich Ganß

aus Berlin

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln, Berlin 47
Chefarzt: Professor Dr. med. Fritz Trautmann

KRITISCHE LITERATURÜBERSICHT ZUR DIAGNOSTIK DER CYSTISCHEN PANKREASFIBROSE ("MUCOVISCIDOSIS") AUFGRUND ERHÖHTER SCHWEISSELEKTROLYTWERTE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SOGENANNTEN MUCOVISCIDOSIS DES ERWACHSENEN UND DER ANWENDUNG DES QUALITATIVEN HANDSCHWITZTESTES

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dietrich Ganß
aus Berlin

Dekan:	Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff
Referent:	Professor Dr. med. Fritz Trautmann
Korreferent:	Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Freiherr von Kreß

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 30. November 1965

Inhalt

Seite

Einleitung, Problemstellung 1

I. Allgemeines zur cystischen Pankreasfibrose des Kindes und zur sogenannten Mucoviscidosis des Erwachsenen

Kurzer Überblick über den geschichtlichen Verlauf, über die pathologisch-anatomischen Befunde und über das Krankheitsbild beim Kind sowie über die Entwicklung in der Prognose der Erkrankung 3

Die Feststellungen einiger Autoren über eine Mucoviscidosis beim Erwachsenen, ihre Häufigkeit, das Krankheitsbild und die Ansichten kritischer Beobachter 9

Die Entdeckung der erhöhten Schweißelektrolytwerte und die Bedeutung des damit verbundenen Elektrolytverlustes für den Patienten 14

Die Frage der veränderten Sekretionsgeschwindigkeit des Schweißes 16

II. Die bekannten Testverfahren zur Feststellung erhöhter Schweißelektrolytwerte. Kurze Beschreibung der Methodik

Quantitative Methoden 18

Qualitative Methoden 20

III. Die Beurteilung der quantitativen Methoden

Übersicht über die unterschiedlichen Meinungen zu den quantitativen Testmethoden und zu den Verfahren der Schweißgewinnung 24

Seite

IV. Darstellung der in der Literatur vorhandenen Ansichten und Erfahrungen über die Technik der qualitativen Testverfahren

Die Bedeutung des qualitativen Testes für ein kleineres Krankenhaus 29

Besprechung der qualitativen Methoden in ihren technischen Vor- und Nach - teilen 30

V. Die Zuverlässigkeit eines qualitativen Testes im Vergleich zur quantitativen Bestimmung

Vergleichende Untersuchungen über etwaige Differenzen zwischen quantitativen und qualitativen Testverfahren 33

Die Ansichten über Wert und Brauchbarkeit eines qualitativen Testes 36

VI. Die wesentlichsten Einflüsse auf die Schweißelektrolytkonzentration, die zu falschen Testresultaten bei den quantitativen sowie bei den qualitativen Methoden führen können

Abhängigkeit der Konzentration vom Ort der Abnahme der Proben 40

Psychische Beeinflussung und Temperaturabhängigkeit 42

Mögliche Wirkungen der zur Schweißstimulation verwendeten Parasympathicomimetica 44

Abhängigkeit von Alter und Geschlecht 46

Die Schweißelektrolyte in Stress-Situationen 48

Seite

VII. Die Diskussion um die obere Grenze der normalen Werte der Schweißelektrolyte

Untersuchungen über eine eventuelle unterschiedliche Erhöhung von Natrium und Chlor 51

Die obere Grenze der Normalwerte beim Kind 53

Die obere Grenze der Normalwerte beim Erwachsenen 59

VIII. Die umstrittene Schweißelektrolyterhöhung bei der Mucoviscidosis des Erwachsenen 65

Die Ansichten über chronische Lungenerkrankungen als Ausdruck einer Mucoviscidosis 66

Die Ansichten über Ulcus pepticum als Ausdruck einer Mucoviscidosis 71

Die Ansichten über Diabetes mellitus als Ausdruck einer Mucoviscidosis 74

Weitere Erkrankungen mit fraglicher Beziehung zur Mucoviscidosis 77

IX. Grundsätzliche Probleme und Zweifel zur Diagnose eines heterozygoten Erbträgers mit Hilfe des Schweißtestes 81

X. Der Schweißtest in der Praxis der klinischen Diagnostik

Differentialdiagnose der erhöhten Schweißelektrolyte 87

Die Aussagekraft eines positiven bzw. negativen Testresultates für die Diagnostik im Kindesalter 89

Seite

Die Aussagekraft eines positiven bzw. negativen Testresultates für die Diagnostik beim Erwachsenen 91

Zusammenfassung 94

Literaturverzeichnis 97

Tabellen:

Tabelle I: Die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte beim Kind 58

Tabelle II: Die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte beim Erwachsenen 64

Einleitung, Problemstellung

In den letzten Jahren sind zahlreiche Arbeiten erschienen - besonders im amerikanischen Schrifttum -, die sich mit der Diagnostik der cystischen Pankreasfibrose aufgrund der erhöhten Schweißelektrolytwerte befassen. Immer wieder wurden die Fehlermöglichkeiten besprochen, die sich ergeben können, wenn man von erhöhten Elektrolytwerten im Schweiß auf eine cystische Pankreasfibrose schließen will, und ebenso wurde immer wieder die Frage diskutiert, welche qualitativen und quantitativen Methoden eines Schwitztestes in der Diagnostik zuverlässig und anwendbar sind. Im Zusammenhang damit beschäftigen sich die Autoren mit der Frage, ob diese früher nur im Kindesalter bekannte Krankheit auch beim Erwachsenen zu finden ist und welche Bedeutung hier die erhöhten Schweißelektrolytwerte haben.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. med. F. Trautmann, Chefarzt der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln, habe ich mir zur Aufgabe gestellt, aus der sehr umfangreichen Literatur eine Übersicht über die umstrittenen Fragen zu geben, die im Zusammenhang mit der Anwendung des Schweißtestes diskutiert werden.

Besonders herausgestellt wurden die unterschiedlichen Meinungen der einzelnen Autoren über die Bedeutung erhöhter Schweißelektrolytwerte beim Erwachsenen und der daraus abgeleiteten Ansicht, daß verschiedene Krankheitsbilder im reifen Lebensalter als Ausdruck einer Erwachsenen-Mucoviscidosis aufgefaßt werden können.

Weiterhin habe ich versucht, die gegensätzlichen Ansichten über den normalen und den pathologischen Bereich der Schweißelektrolytwerte für das pädiatrische Alter sowie für das Erwachsenenalter einander gegenüberzustellen, um dadurch einen Eindruck der heutigen Kenntnisse zu vermitteln.

Im gleichen Sinne wurde eine Zusammenstellung der wichtigsten Fehlerquellen gegeben, die nach Ansicht der einzelnen Verfasser durch eine Beeinflussung der Schweißelektrolytkonzentration falsche Testresultate hervorrufen können.

Innerhalb des Themas sind Wert und Anwendungsmöglichkeiten des qualitativen Handschwitztestes und die in der Literatur dazu vorhandenen Auffassungen von Autoren hervorgehoben worden. Es wurde auf eine Untersuchung der qualitativen Methoden besonderer Wert gelegt, weil man mit ihnen einem kleineren Krankenhaus ohne größere Laboratoriumsmöglichkeiten eine brauchbare und zuverlässige Methode in die Hand geben könnte, die über eine Erhöhung der Schweißelektrolytwerte orientiert.

In der vorliegenden Arbeit ist versucht worden, aus der Fülle der vorhandenen Literatur eine Übersicht über die gewonnenen Erkenntnisse zu geben und einen Eindruck über den derzeitigen Stand des Wissens zu vermitteln, was in Anbetracht der Tatsache notwendig erscheint, daß in Einzelpublikationen sehr unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht und teilweise extrem gegensätzliche Auffassungen dargelegt wurden.

I. Allgemeines zur cystischen Pankreasfibrose des Kindes und zur sogenannten Mucoviscidosis des Erwachsenen

Kurzer Überblick über den geschichtlichen Verlauf, über die pathologisch-anatomischen Befunde und über das Krankheitsbild beim Kind sowie über die Entwicklung in der Prognose der Erkrankung

Die cystische Pankreasfibrose - auch Mucoviscidosis genannt - ist als eine Erkrankung im Säuglings- und Kindesalter seit langem gut bekannt. Schon im vorigen Jahrhundert erschienen Publikationen, in denen einzelne Symptome beschrieben wurden. Bis zum Jahre 1938 wurden zahlreiche Arbeiten herausgegeben, die stets Hinweise auf den kongenitalen Charakter der Erkrankung, die familiäre Häufung, die Dystrophie durch Pankreasfermentmangel und auf die Komplikationen des Respirationstraktes enthielten. Aber erst nachdem ANDERSEN (1) 1938 eine umfassende Darstellung gegeben, 22 eigene Fälle beschrieben und eine Einteilung innerhalb des Krankheitsbildes vorgenommen hatte, wurde die Aufmerksamkeit der Kliniker vieler Länder auf die Erkrankung gelenkt, und in der Folge erschien eine Fülle von Arbeiten. Seit etwa 30 Jahren kennt man die Erkrankung sehr genau, so daß ihre klassische, d.h. voll ausgeprägte Form, mit hinreichender Sicherheit diagnostiziert werden kann.

Mit völliger Sicherheit kann im Kindesalter eine Diagnose pathologisch-anatomisch gestellt werden. Infolge des von den Drüsenbläschen abgegebenen stark eingedickten Sekretes kommt es zu einer Verstopfung des Gangsystems im Pankreas. So findet man cystenartige Erweiterungen der einzelnen Gänge, die der Krankheit ihren Namen gaben. Es kommt zu einer interstitiellen Bindegewebsvermehrung, die zu völliger Atrophie des exokrinen Pankreas führt (42).- In der

Leber tritt eine Verstopfung der intrahepatischen Gallengänge durch eingedicktes Gallensekret ein, und in der Folge entwickelt sich - ähnlich wie beim Pankreas - eine Fibrose. Im weiteren Fortschreiten der Krankheit kann es zur Ausbildung einer besonderen Form der biliären Lebercirrhose kommen (89). - Analoge Veränderungen finden sich fast an allen exokrinen Drüsen. Daraus hat sich die Vorstellung einer Systemerkrankung aller exokrinen Drüsen ergeben.

Die Frage nach einer Beteiligung des endokrinen Pankreasanteils wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beantwortet. Von den meisten Autoren scheint eine Beteiligung verneint zu werden.

ANDERSEN (1) definierte 1938 die drei typischen Manifestationsformen der cystischen Pankreasfibrose, die sich in einem Mekonium-Ileus des Neugeborenen, in einem coeliakieähnlichen Bild oder in rezidivierenden Pneumonien zeigen. Das klinische Bild einer voll ausgebildeten (klassischen) Pankreasfibrose zeigt so typische Merkmale, daß bei der heutigen Kenntnis der Erkrankung eine Diagnose nicht schwerfällt. Es wird durch folgende Kardinalsymptome charakterisiert (7):

1. Störung der normalen Gewichtszunahme, was zu Dystrophie führt,
2. eigentümlich stinkende, oft fettreiche und voluminöse Stuhlentleerungen,
3. chronisch-rezidivierende Bronchitiden und Bronchopneumonien,
4. Fehlen oder Verminderung der Pankreasfermente im Duodenalsaft,
5. vermehrte Ausscheidung von Natrium- und Chlorionen im Schweiß,
6. familiäre Häufung der Erkrankung.

Die Ätiologie der cystischen Pankreasfibrose ist praktisch

noch völlig unbekannt. In einer neueren Arbeit gibt KULCZYCKI (71) den derzeitigen Stand des Wissens so wieder, daß die Erkrankung mit Sicherheit nicht infektiös und nicht neoplastisch sei und meint, daß man diese Erkrankung als einen "inborn error of metabolism" auffassen könnte.

Über die Frage der Vererbung findet man gegensätzliche Auffassungen. Einmütigkeit herrscht bei allen Autoren nur darüber, daß es sich um eine familiär gehäuft auftretende Erkrankung handelt. Die Art der Vererbung ist dagegen umstritten. Während man bis vor kurzem auf Grund von Untersuchungen von ANDERSEN und HODGES (3), deren Ergebnisse später von anderen Untersuchern bestätigt worden waren, allgemein der Ansicht war, daß es sich um ein erblich rezessives Leiden handelt, versuchen BOHN, KOCH und Mitarbeiter (Gießen) (15, 63) den Beweis zu führen, daß es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang handelt. Einige Autoren haben sich ihrer Ansicht angeschlossen, während andere - besonders die amerikanischen Kliniker - sehr zurückhaltend sind. Die augenblickliche Unstimmigkeit in dieser Frage zeigt sich auch in den zur Zeit gebräuchlichen Lehrbüchern, in denen der Erbgang bei der cystischen Pankreasfibrose teils als autosomal-dominant (31, 69), teils als autosomal-rezessiv (42, 49) dargestellt wird.

Die Erkrankung erscheint in ihrer voll ausgebildeten Form beim Vorliegen einer Homozygotie, während die heterozygoten Erbträger meist Teilmanifestationen, sogenannte Schwachzeichen der Erkrankung, zeigen.

Die Häufigkeit der cystischen Pankreasfibrose wird unterschiedlich angegeben. Sichere Zahlenunterlagen existieren bis jetzt noch nicht (7). Meist wird die Häufigkeit der Homozygotie bei Kindern mit 1: 1 000 bis 1: 10 000 angeführt. (7, 17, 49, 85, 99) und das Vorkommen der Heterozygotie zwischen 2 % und 50 % geschätzt (49, 57). SELANDER (100) berichtet dagegen, daß in Schweden von 1950 bis 1957 auf 10 000 Geburten nur 1 bis 1,3 Fälle von cystischer Pan-

kreasfibrose kamen. Er vermutet, daß den wesentlich höheren Angaben anderer europäischer Länder und der USA methodische Ermittlungsfehler zugrunde liegen. BACHMANN (7) ist der Ansicht, daß die unterschiedliche Häufigkeit im Vorkommen der Pankreasfibrose in den verschiedenen Ländern mit der unterschiedlichen Kenntnis des Krankheitsbildes im Zusammenhang stehen könnte. Es ist aber auf jeden Fall festzustellen, daß es sich bei der cystischen Pankreasfibrose nicht mehr um ein seltenes Krankheitsbild handelt. Dieses ergibt sich auch aus einer Arbeit von BAUMANN (10), der angibt, daß in der Schweiz bei 5 Millionen Einwohnern pro Jahr etwa 75 Mucoviscidosen ad exitum kommen. Das stellt etwa die gleiche Zahl an Sterbefällen dar, wie sie sich infolge Poliomyelitis oder der anderen obligaten Kinderkrankheiten zusammen in der Schweiz findet. Der Verfasser zieht den Schluß, daß es sich bei der Mucoviscidosis um das häufigste rezessive und irregulär dominante Erbleiden handelt.

Die Diagnose einer cystischen Pankreasfibrose gründet sich auf die Feststellung einer der drei genannten Manifestationsformen und soll durch die Bestimmung der Schweißelektrolyte und die Bestimmung des Trypsins im Stuhl gesichert werden (49).
Die Bestimmung im Stuhl ist allerdings ein umstrittener, doch sehr häufig verwendeter Test (7). Die zuverlässigste Untersuchung zur Sicherung der Diagnose ist die Bestimmung der Pankreasfermente im Duodenalsaft in Verdünnungsreihen (7, 49). Lipase, Trypsin und Diastase sind als Ausdruck der exkretorischen Pankreas-Insuffizienz vermindert, wogegen das Labvermögen erhöht ist (98). Wegen des Rückflusses von Duodenalsaft zum Magen bzw. des Zuflusses von Magensaft und Galle kann nicht die absolute Menge der Pankreasfermente im Duodenalsaft erfaßt werden, sondern es kann nur die Aktivität der einzelnen Fermente beurteilt werden (7). Makroskopisch erscheint der Duodenalsaft trübe und schollig bis gallertig (98).

Differentialdiagnostisch ist die cystische Pankreasfibrose vor allem gegen die Coeliakie abzugrenzen, was durch die heutigen Labormöglichkeiten nicht mehr so problematisch ist wie früher. In der Neugeborenen-Periode muß man dazu noch angeborene Mängel in Erwägung ziehen wie Stenosen und Atresien des Magen-Darm-Kanals, Pankreashypoplasie oder kongenitales Cystenpankreas. Bei überwiegend pulmonaler Manifestation des Krankheitsbildes ist die Pankreasfibrose gegen Pertussis, spastische Bronchitis, Bronchiektasien sowie gegen rezidivierende Pneumonien abzugrenzen (7).

Die besonderen therapeutischen Schwierigkeiten liegen darin, daß eine Behandlung heute noch keine ursächlichen Angriffsmöglichkeiten hat. So liegen die Schwerpunkte der Therapie auf der Prophylaxe, der Behandlung der pulmonalen Infekte und der Nutzbarmachung der Nahrung durch Ferment-Substitution und diätetische Maßnahmen (7).

Die Prognose einer voll ausgebildeten Form der cystischen Pankreasfibrose wird heute noch allgemein als "quod sanationem infaust" angesehen (7), doch es vollzieht sich in der Beurteilung der Prognose ein Wandel. Während man noch in erst vor wenigen Jahren erschienenen Lehrbüchern die bis vor kurzem allgemein gültige Ansicht nachlesen kann, daß "kaum ein Kind die frühe Kindheit überlebt" (50) und das Vorliegen einer Homozygotie einem Letalfaktor gleichgesetzt wurde (85), geben jetzt viele Autoren dieser Erkrankung eine günstigere Prognose. Eine Statistik des amerikanischen Pädiaters DI SANT'AGNESE (92), der sich bei seinen Angaben auf eine zwanzigjährige Erfahrung stützen kann, zeigt allerdings, daß von 700 Patienten nur 100 ein Alter von über 10 Jahren erreicht haben. Immerhin waren aber 80 % dieser über zehnjährigen Patienten bei der Veröffentlichung der statistischen Ergebnisse noch am Leben. Die größte Schwierigkeit bereiten die progressiven chronischen Lungenerkrankungen, die in 90 % der Fälle die Ursache für einen letalen Ausgang sind (92). Die Lebens-

spanne der Patienten kann heute durch eine frühe Diagnose und eine entsprechend intensive antibiotische Therapie beträchtlich verlängert werden (54, 97). Während es früher nur gelang, sehr wenige Patienten bis zu zwei Jahrzehnten am Leben zu erhalten, so darf man heute erwarten, daß viele Patienten bei bester medizinischer Überwachung ein mittleres Lebensalter erreichen können (11, 49). LEPORE (77) schreibt in einer neueren Arbeit, daß sich die Lebensspanne vieler Kinder mit cystischer Pankreasfibrose verlängert habe, so daß beachtlich viele aus ihrem pädiatrischen Alter herausgewachsen sind und auch noch im Adoleszentenalter und im jungen Erwachsenenalter überleben. Sie stellten dann an den Arzt, der sich hauptsächlich mit den Erkrankungen des Erwachsenenalters beschäftigt, diagnostische und therapeutische Forderungen und konfrontierten ihn so mit einer ihm in seinem Arbeitsgebiet neuen Erkrankung.- So ist die cystische Pankreasfibrose nicht mehr ein rein pädiatrisches Problem, und mit der notwendigen Überwachung und Weiterbehandlung jugendlicher und erwachsener Mucoviscidosis-Patienten wird der Internist vor neue Aufgaben gestellt werden.

Die Feststellungen einiger Autoren über eine Mucoviscidosis beim Erwachsenen, ihre Häufigkeit, das Krankheitsbild und die Ansichten kritischer Beobachter

In den Jahren 1959/60 berichteten - unabhängig voneinander - mehrere Autoren erstmalig über das Vorkommen der cystischen Pankreasfibrose beim Erwachsenen, die meist als Mucoviscidosis bezeichnet wird. In Deutschland vertritt besonders der Gießener Arbeitskreis (BOHN, KOCH und Mitarbeiter) die Existenz einer "Mucoviscidosis des Erwachsenen" und veröffentlichte zahlreiche umfangreiche Untersuchungen zu diesem Thema (15, 16, 17, 18, 19, 63, 64, 65, 66, 67, 68). Dem Kliniker soll bis dahin die Erkrankung im Erwachsenenalter entgangen sein, weil sich stets nur eine Teilmanifestation des Krankheitsbildes findet, was sich dazu noch klinisch relativ spät zeigt. Weiterhin sollen die bisherigen Nachweismethoden zur Stellung der Diagnose beim Erwachsenen unzureichend gewesen sein, und es wurde auch bis dahin keine Untersuchung der Familienangehörigen durchgeführt, was wertvolle Aufschlüsse geben kann (15). Es soll sich bei den Erwachsenen-Mucoviscidosen um die heterozygoten Merkmalsträger handeln, die noch im späten Leben erkranken können (19). Nach FREY (31) manifestiert sich die Erkrankung am häufigsten im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt, aber sie kann auch schon seit der Kindheit bestehen. MARKS und ANDERSON (80) berichteten 1960 - mit der Vermutung, daß dies der älteste Fall in der Weltliteratur sei - über einen 46jährigen Patienten, der bereits seit seiner Jugend rezidivierende Pneumonien, chronische Bronchitiden mit viel Auswurf sowie chronische Diarrhoen mit Fettstühlen hatte.

Die klinische Diagnose der Erwachsenen-Mucoviscidosis gründet sich nach BOHN und KOCH auf sieben Kardinalsymptome:

1. Schweißelektrolyterhöhung
2. Dissoziierte Pankreasfermentschwäche
3. Chronische Bronchial- und Lungenbeteiligungen

4. Beziehung zu Diabetes mellitus
5. Beziehung zu Ulcus pepticum
6. Dysrhythmien im EEG
7. Gehäuftes familiäres Auftreten bzw. weitere heterozygote Merkmalsträger in der Verwandtschaft (15, 17, 18, 65, 68).

Inzwischen wiesen noch andere Autoren auf die Möglichkeit einer Beziehung zu allergischen Erkrankungen hin (39, 45, 109). In der Diagnostik einer Erwachsenen-Mucoviscidosis wird der Bestimmung der Schweißelektrolyte besondere Bedeutung beigemessen, weil die Untersuchung des Duodenalsaftes beim Erwachsenen recht unzuverlässig ist. Im Gegensatz zur kindlichen Mucoviscidosis, wo man in 80 bis 90 % einen völligen Ausfall der Pankreasfermente findet, zeigt sich beim Erwachsenen meist nur eine partielle Störung des Pankreas, und etwa 15 % der Patienten mit Mucoviscidosis haben sogar praktisch völlig normale Werte der Duodenalfermente (15, 101). So sehen viele Autoren in der Bestimmung erhöhter Schweißelektrolytwerte den Eckstein der Diagnose (6, 67, 95), wobei allerdings die Ansichten über den Wert dieser diagnostischen Maßnahme beim Erwachsenen geteilt sind.

Während BOHN und KOCH (18) die Ansicht vertreten, daß die Mucoviscidosis des Erwachsenen eine "sehr häufige Erbkrankheit" sei, "die dem Internisten beinahe täglich in seiner Praxis begegnen kann", äußern sich andere Autoren wesentlich zurückhaltender. Der Amerikaner SHWACHMAN (101) wies darauf hin, daß die Beziehungen zwischen den Bronchial- und Lungenerkrankungen, dem Ulcus pepticum und dem Diabetes mellitus einerseits und dem Vorliegen einer cystischen Pankreasfibrose andererseits noch nicht klar seien und noch weitere Studien nötig wären. Diese Bedenken äußerte auch der amerikanische Pädiater DI SANT'AGNESE (93), der dazu betonte, daß BOHN, KOCH und andere Autoren den Hauptgrund der

Annahme einer Beziehung zwischen der cystischen Pankreasfibrose beim Kind und der beim Erwachsenen in der gleichen Erhöhung der Schweißelektrolytwerte sehen würden. Auch fehlten im Krankheitsbild des Erwachsenen viele andere Symptome des Syndroms. BOHN und KOCH (15) schreiben dagegen, daß lediglich quantitative Unterschiede in den Symptomen beim Erwachsenen gegenüber dem Kind beständen. Aber auch von deutscher Seite wurde von BACHMANN (6) betont, daß erst die Erarbeitung weiterer Details erweisen wird, ob nicht die Internisten von einer anderen Krankheit als die Pädiater sprechen werden.- Das Problem einer Identität zwischen der kindlichen Erkrankung und der sogenannten Mucoviscidosis des Erwachsenen wird an anderer Stelle weiter unten im Zusammenhang mit der Bedeutung erhöhter Schweißelektrolytwerte noch ausführlich besprochen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit kann leider nicht näher auf die pathologisch-anatomischen Probleme eingegangen werden, die im Zusammenhang mit der Frage einer Mucoviscidosis beim Erwachsenen zur Diskussion stehen. Es soll aber kurz auf die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse und Ansichten hingewiesen werden.

Der Gießener Arbeitskreis veröffentlichte Autopsiebefunde, nach denen die Diagnose einer Mucoviscidosis beim Erwachsenen pathologisch-anatomisch bestätigt worden war. Bei den betreffenden Patienten fand sich nach KOCH und LAPP (64): starke muköse Sekretion in den Bronchiektasen, Pankreascysten mit eingedicktem Sekret, konsekutive Pankreasfibrose und alte kleine Fettgewebsnekrosen, chronische katarrhalische Gastroenterocolitis mit zähen Schleimpfropfen, die aus den trichterförmig erweiterten Krypten der Darmschleimhaut herausragten. Diese Befunde sind nach Ansicht von KOCH und LAPP "Organveränderungen, die sich alle auf den gemeinsamen Nenner einer Mucoviscidosis zurückführen lassen".

GÜRICH (38) fand bei der systematischen Untersuchung von

245 Pankreaten Verstorbener, die fast alle über 50 Jahre alt geworden waren, in 86 Fällen morphologische Veränderungen, die an die kindliche Pankreasfibrose erinnerten. Es konnte aber in keinem Fall der Nachweis einer sogenannten Erwachsenen-Mucoviscidosis erbracht werden.

BECKER (12) weist in einer kritischen Studie darauf hin, daß pathologisch-anatomisch die cystische Pankreasfibrose Veränderungen am Pankreas ähneln kann, die durch eine Vielzahl von Erkrankungen des Erwachsenenalters hervorgerufen werden. Bei regelmäßigen autoptischen Untersuchungen des Pankreas würden Veränderungen, wie sie KOCH und LAPP in ihren Fällen von Erwachsenen-Mucoviscidosis beschrieben haben, so häufig gefunden, daß man diese als Erwachsenen-Mucoviscidosis-Fälle geschilderten Symptome noch als im Rahmen der Norm liegend ansehen müßte.

In ähnlicher Weise berichten FÖLSCH und DREWS (30), daß bei histologischen Untersuchungen aus anderer Fragestellung bei 112 Pankreaten in 45 Fällen die von KOCH und LAPP geforderten Veränderungen zu finden waren. Ein Vergleich der histologischen Befunde mit den dazugehörigen Sektionsdiagnosen und klinischen Unterlagen zeigte jedoch, daß in 4 Fällen ein Magen- oder Duodenalulcus, in 3 Fällen eine chronische Bronchitis mit Bronchiektasenbildung und in 7 weiteren Fällen ein klinisch bekannter Diabetes mellitus vorgelegen hatte. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die von KOCH und LAPP als typisch für die Erwachsenen-Mucoviscidosis angegebenen morphologischen Veränderungen des Pankreas nicht spezifisch seien und auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen aufträten.

Bei derartigen gegensätzlichen Auffassungen der Kliniker und Pathologen darf man sich vielleicht der Meinung derjenigen Autoren anschließen, die sowohl in klinischer als auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht die Erarbeitung weiterer Details fordern, bevor über die hier beschriebene Krankheit eine endgültige Aussage gemacht werden kann.

Die gleiche Zurückhaltung sollte man sich auch in der Frage der Nomenklatur auferlegen. Die meisten Autoren sind sich darin einig, daß alle bisherigen Namen für diese Erkrankung unzulänglich sind und daß auch die neuere Bezeichnung "Mucoviscidosis" nicht gerechtfertigt ist im Hinblick auf die Tatsache, daß zwei nicht-schleimsezernierende Strukturen (Schweiß- und Speicheldrüsen) betroffen sind, und es sich um eine Gesamterkrankung der exokrinen Drüsen zu handeln scheint (61, 76,94).

Zur Vielzahl der vorhandenen Namen wurde kürzlich von BECKER (12) die Bezeichnung "dyshalhidrotisches Vorderdarmsyndrom" vorgeschlagen, die man nach seiner Ansicht zunächst für die vom Gießener Arbeitskreis festgestellten "Syntropie-Phänomene zwischen cystischer Pankreasfibrose und Erwachsenen-Mucoviscidosis" gebrauchen sollte.

BACHMANN (6, 7) weist darauf hin, daß die Krankheitsbezeichnungen meist von der Überzeugung abhängen, die der Betreffende von der Ätiologie hat und fordert, daß man von weiteren Namens-Neubildungen solange Abstand nehmen sollte, bis eine allgemein anerkannte Ursache der Krankheit gefunden ist.

Die Entdeckung der erhöhten Schweißelektrolytwerte und die Bedeutung des damit verbundenen Elektrolytverlustes für den Patienten

Nach einer Hitzeperiode in New York im August 1948 beobachteten KESSLER und ANDERSON (58) bei Säuglingen, die ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, kollapsartige Zustände. Fast alle diese Kinder hatten cystische Pankreasfibrose. Die kollapsartigen Zustände wurden auf einen starken Chlorverlust der Patienten infolge Schwitzens und Erbrechens zurückgeführt. Man folgerte daraus, daß bei Patienten mit cystischer Pankreasfibrose beim Aufenthalt in langanhaltender großer Hitze Vorsicht geboten ist. Bestätigt wurde diese Ansicht dadurch, daß Kinder, die vor Einführung der Sulfonamide und Antibiotika zur Verhütung der gefürchteten respiratorischen Infekte bei dieser Erkrankung in Gebiete mit konstant warmem Wetter gebracht worden waren, dort starben oder in einen schlechteren Zustand kamen, als die in der Kälte zurückgebliebenen. Bis zur Feststellung der Schweißelektrolyterhöhung war diese Beobachtung unerklärlich geblieben. Weitere Autoren bestätigten den Bericht von KESSLER und ANDERSON und schilderten an Patienten der eigenen Kliniken die Gefahren, die während einer längeren Hitzeperiode einem Patienten mit cystischer Pankreasfibrose drohen: Es tritt eine vermehrte Abgabe von Natrium, Kalium und Chlor im Schweiß auf, und es kommt zu Erbrechen und Durchfällen. Durch die entstehenden Kaliumverluste des Organismus verstärkt sich die sich gleichzeitig entwickelnde hypochlorämische Alkalose. Das starke Schwitzen bringt eine Dehydratation mit sich, und es kann zur Exsikkose kommen. In schweren Fällen tritt ein Kollaps auf, und unter Krämpfen kann der Tod eintreten (43, 94).

In einer neueren Arbeit haben BOHN, KOCH und Mitarbeiter (19) Bilanzstudien zur Abschätzung des Natriumchlorid - verlustes durchgeführt, da sie der Ansicht sind, daß die

heute bekannten Methoden keine exakte Messung der Gesamtschweißmenge ermöglichen, die allein in der Lage wäre, den durch die Konzentrationserhöhung im Schweiß auftretenden Kochsalzverlust genau zu bestimmen. Bei einer täglichen NaCl-Belastung von 20 g in der Nahrung schieden die gesunden Personen entsprechend Natrium im Harn aus. Dies war jedoch nicht bei Erkrankten der Fall, bei denen man auch keine Ausscheidung im Stuhl nachweisen konnte. Eine Natriumretention im Körper war aus der Gewichtskurve nicht zu ersehen. Die Verfasser zogen daher den Schluß, daß das Natriumchlorid im Schweiß abgegangen sein müßte. Sie wiesen darauf hin, daß die Konzentrationserhöhung von Kochsalz im Schweiß keine harmlose Anomalie sei, sondern tiefgreifende Folgen für den Natriumchlorid-Haushalt habe und daß im weiteren Verlauf Schwindel, Ohnmacht und Kollaps auftreten könnten. BOHN, KOCH und Mitarbeiter vermuteten, daß sich auch bei vielen erwachsenen Kranken mit sogenannter essentieller oder konstitutioneller chronischer Kreislaufhypotonie bei entsprechenden Untersuchungen Mucoviscidosis-Symptome finden ließen.

Die Frage der veränderten Sekretionsgeschwindigkeit des Schweißes

Zur Frage, ob bei cystischer Pankreasfibrose die ausgeschiedene Schweißmenge und damit die Sekretionsgeschwindigkeit erhöht sei, finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben.

BAUMGARTNER (11) ist der Ansicht, daß die absolute Menge Schweiß, die bei der Erwachsenen-Mucoviscidosis produziert wird, nicht erhöht ist.

Auch MAUER und WEST (81) fanden keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Schweißmenge Gesunder und Kranker.

Ebenso schreibt LEPORE (77) in einer zusammenfassenden Arbeit jüngeren Datums, daß der Schweißdrüsendefekt bei der cystischen Pankreasfibrose keinen Anstieg im Volumen der Schweißsekretion bewirkt.

DI SANT'AGNESE (94) stellte eine sehr geringe Erhöhung der Schweißmenge bei erkrankten Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen fest.

FANCONI (28) gibt an, daß er bei seinen Schweißbestimmungen keine Abhängigkeit zwischen der ausgeschiedenen Schweißmenge und der Elektrolytkonzentration fand, wogegen LOCKE und Mitarbeiter (79) eine derartige Abhängigkeit sahen.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren fanden SIBINGA und BARBERO (106) bei Untersuchungen von drei an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kindern, daß diese im Vergleich zu drei gesunden Kontrollkindern bei Tag und bei Nacht eine stark erhöhte Schweißbildung hatten.

KLINKE und Mitarbeiter (61) stellten im Gegensatz zu allen bisher genannten Autoren in einem Versuch fest, daß ein an cystischer Pankreasfibrose erkrankter Patient innerhalb von 6 Stunden nur 146 ml Schweiß auf die Haut-

fläche produzierte, wogegen unter gleichen Bedingungen ein gesundes Kontrollkind 1 170 ml Schweiß ausschied.

Vielleicht haben manche der angeführten Autoren nicht die vielfältig auftretenden Fehlermöglichkeiten beachtet, die sowohl den Elektrolytgehalt wie die Menge des Schweißes beeinflussen können und von denen andere Arbeiten berichten, worüber weiter unten noch Näheres mitgeteilt werden wird.

BOHN, KOCH und Mitarbeiter (19) geben dazu zu bedenken, was schon angeführt wurde, daß Methoden zur e x a k t e n Messung der Gesamtschweißmenge bis heute nicht bekannt seien.

Schon kurze Zeit nach der Feststellung einer vermehrten Elektrolytabgabe im Schweiß versuchte man diese Erscheinung diagnostisch zu nutzen, und es wurden verschiedene Methoden zur Erfassung einer Schweißelektrolyterhöhung entwickelt.

Wie schon erwähnt, sind außer den Schweißdrüsen von dieser Anomalie auch die Tränen- und Speicheldrüsen betroffen (57). Untersuchungen von KAISER und Mitarbeitern (55) ergaben, daß bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose der Chlorgehalt im Speichel erhöht ist. Die Verfasser halten jedoch einen Speicheltest als diagnostisches Hilfsmittel für wenig zuverlässig.

CHERNICK und Mitarbeiter (21) konnten dagegen keinen Unterschied der Natrium-, Chlor- und Kaliumkonzentration im Submaxillarspeichel zwischen Kindern mit cystischer Pankreasfibrose und gesunden Vergleichskindern feststellen. Sie fanden jedoch bei den an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kindern eine Erhöhung des Calzium- und Stickstoffgehaltes.

In der Literatur findet sich kein Hinweis auf einen besonderen Wert eines Speicheltestes für die Diagnostik.

II. Die bekannten Testverfahren zur Feststellung erhöhter Schweißelektrolytwerte.- Kurze Beschreibung der Methodik

Quantitative Methoden

DI SANT'AGNESE und Mitarbeiter (94) veröffentlichten 1953 - ausgenend von der Beobachtung der erhöhten Schweißelektrolyte bei Säuglingen mit Pankreasfibrose durch KESSLER und ANDERSON - ein Verfahren zur Erfassung der Elektrolyterhöhung, das unter dem Namen Schweißtest ("sweat-test") bekannt wurde. Die Patienten befanden sich ein bis zwei Stunden, liegend und mit einer Decke zugedeckt, in einem Raum, der eine konstante Temperatur von 32°C und eine Luftfeuchtigkeit von etwa 50 % hatte. Der Schweiß wurde vom mittleren Abdomen mittels quadratischer Gazekissen abgenommen, die mit einem undurchlässigen Plastikstoff bedeckt wurden und deren Saum mit wasserdichtem Klebeband versiegelt war. In einer Flasche, deren Gewicht schon vorher zusammen mit dem trockenen Gazekissen festgestellt worden war, bestimmte man nun das Gewicht des gewonnenen Schweißes, fügte eine bestimmte Menge $LiSO_4$- Lösung hinzu und bestimmte das Chlorid nach der Methode KEYS (59) und den Genalt an Natrium und Kalium mit dem Flammenphotometer.

Die amerikanischen Pädiater SHWACHMAN, LEUBNER und CATZEL (103) erdachten 1955 eine praktische Methode zur Ausführung des "sweat-testes", die man später als "SHWACHMAN-Plastiksack-Methode" bezeichnete. Dabei werden Körper und Extremitäten des Patienten für dreißig Minuten in einen Plastiksack gehüllt, wodurch sich eine sorgfältige Überwachung der Raumtemperatur und der Raumfeuchte erübrigt. Sie stellten bei inren Untersuchungen ferner fest, daß für diagnostische Zwecke die Bestimmung von Natrium o d e r von Chlor ausreichend ist.

Das von WEBB, FLUTE und SMITH (112) 1957 beschriebene Verfahren zur Schweißgewinnung stellt eine Modifikation der Methode von DI SANT'AGNESE dar. Der hauptsächliche Unterschied liegt im Gebrauch von Filterpapier (WHATMAN-Filter Nr. 42) zur Schweißabnahme statt der von DI SANT' AGNESE verwendeten Gazekissen und der Benutzung von Plastikbehältern statt Glasgefäßen. Die Verfasser sind der Ansicht, daß dieses Verfahren eine genauere Bestimmung des Elektrolytgehaltes erlaubt.

1956 veröffentlichten MAUER und WEST (81) eine Methode der Schweißgewinnung und Schweißanalyse, die sie als einfachere Methode als die bisher beschriebenen bezeichneten. Sie injizierten intracutan Bethanechol (Urocholin) in die Abdominalhaut und legten ein Gazekissen auf die betreffende Stelle, das den Schweiß aufnahm. Das Gazekissen wurde dann gewogen, die Lösung des gewonnenen Schweißes mit Salpetersäure und einem Tropfen Diphenylcarbazon-Indikator gemischt und mit einer Mikrobürette mit Mercurinitrat-Lösung titriert.

Die sogenannte Iontophorese-Methode, von GIBSON und COOKE (34) 1959 beschrieben, beruht ebenfalls auf einem Reiz durch ein parasympathicomimetisches Pharmakon. Die Autoren bringen durch Iontophorese - eine Methode der Einführung von Ionen mittels galvanischen Stromes - Pilocarpin in die Haut, was für 30 Minuten ein rasches Schwitzen verursacht. In dieser Zeit wird mit einem Filterpapier - ähnlich wie bei den schon beschriebenen Methoden - der Schweiß abgenommen, dessen Menge durch Wägen festgestellt wird und aus dessen Lösung dann Natrium und Chlor flammenphotometrisch bzw. titrimetrisch bestimmt werden können.

Qualitative Methoden

SHWACHMAN und GAHM (102) veröffentlichten 1956 das erste qualitative Testverfahren, das unter der Bezeichnung "Fingerbeerentest" ("finger-print-test") bekannt wurde und weite Verbreitung fand. Es beruht auf einer Reaktion zwischen dem auf der Haut der Hand befindlichen Schweiß und einem Testmedium, das bei erfolgter Reaktion einen Farbumschlag zeigt. Dieses Testmedium sind Agarplatten, zu deren Herstellung 25 g Agar in 500 ml kochendem Wasser gelöst werden. Man fügt 4,2 g Silbernitrat dazu und verrührt es gründlich. Danach werden 2,5 g Kaliumchromat hinzugetan, und die Lösung wird nochmals für einige Minuten gerührt und dann in Petrischalen gegossen, wo sie erstarrt. Die angegebene Menge ist für etwa 12 Petrischalen ausreichend. Bei Raumtemperatur sind diese Agarplatten nur einige Tage haltbar, da sie leicht austrocknen. Wenn man sie jedoch in einem verschlossenen Plastiksack oder-behälter in einem Kühlschrank aufbewahrt, sind sie nach der Erfahrung von GEISSLER (33) bedeutend länger brauchbar.- Die Hand, ein Finger oder bei kleinen Kindern der Fuß oder ein Zeh werden für einige Sekunden leicht auf die Agarplatte gedrückt. Bei einem positiven Test erscheint auf dem Agar eine weißliche Verfärbung, die von dem gebildeten Silberchlorid herrührt. Nach der Intensität dieser Verfärbung bezeichnet SHWACHMAN ein positives Testergebnis mit einfach-positiv (+), zweifach-positiv(++) oder dreifach positiv (+++), was einer Einteilung von schwach-positiv bis stark-positiv entspricht. Eine Verfärbung tritt nur auf, wenn die Chlorionenkonzentration über 50 mäq/l liegt. In der Praxis soll es unter 60 mäq/l keine oder kaum eine Reaktion geben, während es bei einer Chlorionenkonzentration im Schweiß von über 250 mäq/l zu einer intensiven weißlichen Verfarbung der Agarplatte kommt. Vor dem Test darf die Hand nicht gewaschen und auch nicht abgetrocknet werden. Der Verfasser empfiehlt, die Hand nach dem Test

zu waschen, abzutrocknen und nach etwa 20 Minuten Aufenthalt in einem warmen Raum den Test zu wiederholen.- Die Herstellung der Agarplatten und die Durchführung des Testes sind in der deutschen Literatur ausführlich von ROTHENBERGER (90), GEISSLER (33) und HENNING (44) dargestellt worden.

Eine Modifikation des SHWACHMAN-Fingerbeerentestes beschrieben 1957 WEBB und GEIGER (111): Der zu untersuchende Patient muß warme Finger haben und darf eine halbe Stunde vor dem Test seine Hände weder gewaschen haben, noch darf er an den Fingern gesaugt oder mit ihnen in den Augen gerieben haben, so daß weder ein Kontakt mit Speichel noch mit der Tränenflüssigkeit zustande kommt. Der Patient hat dann das Filterpapier (Whatman-Filter Nr. 2), auf das ein Tropfen 2%ige Silbernitratlösung gegeben wurde, auf dem angefeuchteten Bezirk mit Daumen und Zeigefinger fest für ein bis zwei Sekunden zu ergreifen. Bei erhöhten Schweißchloridwerten wird nach dem Betropfen des Filterpapiers mit 10%iger Kaliumchromatlösung ein heller Daumenabdruck auf dem dunklen Untergrund sichtbar (35, 61).

1959 berichteten KNIGHTS, BRUSH und SCHROEDER (62) über eine qualitative Testmethode, die sie als "screening-test" bezeichneten, und die eine Vereinfachung des Shwachman-Fingerbeerentestes darstellt. Danach wird Filterpapier (Whatman-Filter Nr. 1, ca. 11 cm Ø)in eine 0,2 n Silbernitrat-Lösung getaucht. Nachdem es getrocknet ist, taucht man es nun senkrecht, um eine gleichmäßige Befeuchtung zu erreichen, in eine 0,2 n Kaliumchromat-Lösung und spült es mit Aqua dest. ab, damit der Überschuß an Kaliumchromat verschwindet. Man läßt das so imprägnierte Filterpapier dann abfließen und trocknen. Im Dunkeln aufbewahrt, ist es mehrere Monate haltbar.- Vor der Ausführung des Testes hat sich der Patient die Hände zu waschen und muß danach etwa 15 Minuten warten. In dieser Zeit können auch seine Hände in einen Plastikbeutel gehüllt werden. Unmittelbar vor dem

Test wird das präparierte Filterpapier leicht mit Aqua dest. angefeuchtet. Man drückt dann für einige Sekunden die Handinnenfläche des Patienten auf das angefeuchtete Filterpapier. ROTHENBERGER (90), die eine genaue Beschreibung des Verfahrens in der deutschen Literatur brachte, berichtet, daß die Resultate mit denen nach der Shwachman-Gahm-Methode hergestellten Agarplatten übereinstimmen.

Ebenfalls im Jahre 1959 veröffentlichte GLUCK (35) einen qualitativen Test unter der Bezeichnung "patch-test" (Pflastertest). GLUCK verwendet Filmzelluloid, das mit einer Gelatineschicht, die Silbernitrat und Kaliumchromat enthält, bezogen ist. Davon werden 2 cm große quadratische Plättchen geschnitten und diese auf die gewaschene Handinnenfläche mittels Heftpflaster luftdicht aufgeklebt. Bei einem positiv ausfallenden Test hat sich nach etwa 10 Minuten das Plättchen an den Kontaktstellen mit der Haut rotbraun verfärbt. Zeigt das Plättchen nach 20 Minuten noch keine deutliche Verfärbung, so bezeichnet GLUCK den Test als negativ.

Wie schon die drei vorstehend beschriebenen qualitativen Methoden von Shwachman-Gahm, Webb-Geiger und Knights und Mitarbeitern beruht auch der eben beschriebene Test nach Gluck auf der Chlortitration mittels Silbernitrat und Kaliumchromat. Ziel aller beschriebenen qualitativen Testverfahren ist es, bei einer Chlorionenkonzentration von mehr als 50 mäq/l einen Farbumschlag zu erreichen.

Herstellung der Testmedien:

$$\underset{\text{farblos}}{2\ AgNO_3} + \underset{\text{gelb}}{K_2CrO_4} \longrightarrow \underset{\text{rotbraun}}{Ag_2CrO_4} + \underset{\text{farblos}}{2\ KNO_3}$$

Farbwechsel bei positivem Test:

$$\underset{\text{rotbraun}}{Ag_2CrO_4} + 2\ NaCl \longrightarrow 2\ AgCl + \underset{\text{gelb}}{Na_2CrO_4}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \text{farblos}$$

Wenn die Chlorionenkonzentration die Silberionenkonzentration überschreitet, fällt Silber als Silberchlorid aus

und ist als weißer Niederschlag sichtbar bzw. zeigt das gebildete Natriumchromat eine gelbe Farbe. Chemisch genauer definiert setzt sich also das schwerlösliche (d.h. gering dissoziierte) rotbraune Silberchromat mit Kochsalz in Richtung des praktisch unlöslichen (d.h. praktisch nicht dissoziierten) farblosen Silberchlorids und gelben leichtlöslichen Natriumchromats um (35,90).

III. Die Beurteilung der quantitativen Methoden

Übersicht über die unterschiedlichen Meinungen zu den quantitativen Testmethoden und zu den Verfahren der Schweißgewinnung

Die Veröffentlichung des Schweißtestes durch DI SANT' AGNESE und Mitarbeiter (94) gab die erste Möglichkeit einer praktischen Anwendung des Wissens um die erhöhten Schweißelektrolytwerte zu diagnostischen Zwecken. Die Methode wurde schon bald allgemein für die Diagnostik verbindlich. DI SANT'AGNESE selbst konnte 1961 - acht Jahre nach der Einführung seines Testes, der inzwischen in seiner Ausführung von SHWACHMAN weiterentwickelt worden war - feststellen, daß der "Schweißtest wegen seiner Einfachheit und Zuverlässigkeit der Eckstein für die Diagnose der cystischen Pankreasfibrose ist" (93, 95).

Die Einführung der SHWACHMAN-Plastiksackmethode (103) als Verbesserung des Verfahrens nach DI SANT'AGNESE wurde anfangs sehr begrüßt, doch zeigten sich bald Nachteile der Methode, die man nicht übersehen darf und die eine weitere Anwendung in Frage stellen dürften. 1959 berichteten schon GIBSON und COOKE (34) über Schwierigkeiten der Plastiksackmethode: Die Zeitdauer zur Gewinnung einer genügenden Menge Schweiß wäre sehr unterschiedlich, da manche Patienten - besonders Erwachsene - bis zu zwei Stunden in dem Plastiksack bleiben müßten. Jüngere Kinder würden sich den Sack leicht abreißen, und daher wäre für die ganze Zeit eine Beaufsichtigung notwendig. Vor allem aber bekämen manche Kinder schon nach 30 Minuten einen starken Anstieg der Körpertemperatur bis zur Hyperpyrexie. In der Folge warnten mehrere Autoren nachdrücklich vor einer leichtfertigen Anwendung der Methode und berichteten über tödliche Zwischenfälle bei jungen Patienten (6, 28, 29, 36, 67, 84).

GORVOY und Mitarbeiter (36) sahen in 6 Fällen Komplikationen und schilderten den Fall eines zweijährigen Mädchens,

das 75 Minuten nach Einbringen in den Plastiksack mit zusätzlicher Wärmeapplikation durch Heizkissen einen generalisierten tonischen Krampf bekam, der sich später außerhalb des Sackes noch mehrfach wiederholte. Das Kind blieb bewußtlos und verstarb nach 58 Stunden. Die Sektion ergab keinen sicheren Aufschluß, und es mußte als Todesursache Hyperpyrexie angenommen werden, da die Elektrolyte im Blut normal waren und sich keine Andeutung einer Dehydratation zeigte.

FANCONI (28) weist darauf hin, daß die zusätzliche Wärmeapplikation durch Lichtbügel, Heizkissen, Wärmeflaschen, Decken o. ä. zur Unterstützung der Schwitzprozedur besonders leicht zum akuten Salzverlust und damit oft zur tödlichen Gefahr der Hyperpyrexie mit Kollaps und Krämpfen führt.

Nach BACHMANN (6) sind in der Literatur insgesamt 7 Todesfälle veröffentlicht worden, die als Folge einer Komplikation bei der Shwachman-Plastiksackmethode eingetreten sind. Wenn auch KULCZYCKI (70) berichtet, daß bei eigenen Testausführungen in 2 000 Fällen keine einzige Komplikation eingetreten sei, so sind wohl doch die Warnungen und Empfehlungen der anderen Autoren zu beachten. GORVOY und Mitarbeiter (36) fordern, daß Säuglinge unter drei Monaten überhaupt nicht nach dieser Methode getestet werden sollten, daß die Kinder bei Versuchsbeginn normale Temperatur und einen normalen Wasserhaushalt haben müßten und daß sie nur geringe Lungenbefunde aufweisen dürften. Vor allem sollte man keine zusätzliche Wärme zuführen und keinen Patienten länger als eine Stunde im Plastiksack belassen. Dazu wären laufende Kontrolle der Körpertemperatur sowie ärztliche Aufsicht unbedingt erforderlich.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) beschreiben eine von ihnen bei Erwachsenen angewandte Methode zur Schweißgewinnung: Nach einem Reinigungsbad werden dem Patienten über die Arme wasserdichte Plastiksäcke gezogen, die unter der Achsel und an den Schultern befestigt werden. Durch einen an-

schließenden Aufenthalt des Patienten in einem Raum mit trockener heißer Luft von etwa 45° C könnten auf diese Weise 5 bis 10 ml Schweiß gewonnen werden.

Eine ähnliche Methode wandten auch FÖLSCH und DREWS (30) zur Schweißgewinnung an: Nach einer gründlichen Reinigung der Hände und Arme mit Leitungswasser ohne Seife, da man das Verbleiben von Alkaliresten verhindern wollte, wurden nach Trocknen an der Luft die Arme in Plastikbeutel gesteckt, die bis zum oberen Drittel des Oberarms reichten. Bei dieser Methode wurde kein Achselschweiß mitgewonnen. 20 bis 45 Minuten setzten die Verfasser die eingehüllten Arme einer Wärmezufuhr aus, wozu im Sommer Sonnenbestrahlung oder sonst ein Lichtbügel verwendet wurde. Die auf diese Weise gewonnenen Schweißmengen betrugen 5 bis 15 ml.

SHWACHMAN (101) ist allerdings der Ansicht, daß eine Schweißmenge von 5 bis 15 ml, wie sie von HUHNSTOCK und SCHWARZ bzw. von FÖLSCH und DREWS auf die oben beschriebene Weise gewonnen wurde, nicht ausreiche, sondern daß man für eine exakte Bestimmung der Elektrolyte mindestens 50 ml Schweiß benötige. Auch GIBSON und COOKE (34) sowie KOCH und Mitarbeiter (67) nahmen für ihre quantitativen Analysen meist eine wesentlich höhere Schweißmenge.

Zur Methode von WEBB, FLUTE und SMITH (112), die im Prinzip dem Verfahren nach DI SANT'AGNESE gleicht, finden sich in der Literatur keine besonderen Diskussionsbeiträge.

Über die Methode von MAUER und WEST (81) wird berichtet, daß die intracutane Injektion des Parasympathicomimeticums recht schmerzhaft sei (34).

Die GIBSON-COOKE-Methode der Iontophorese (34) wird von sehr vielen Autoren als die am meisten zu empfehlende Art der Schweißgewinnung für eine quantitative Bestimmung der Elektrolyte bezeichnet.- Auch KULCZYCKI (70) hat trotz des weiter oben berichteten Ausbleibens von Zwischenfällen bei den eigenen Testdurchführungen schon 1959 die Plastiksackmethode verlassen und arbeitet seitdem mit dem Ver-

fahren der Iontophorese.- Besonders verwiesen die Kritiker des Shwachman-Plastiksackverfahrens auf die "elegante, absolut harmlose und sichere Methode der Pilocarpin-Iontophorese zur lokalen Schweißgewinnung an umschriebener Hautstelle", die "einen großen Fortschritt bedeutet" (6, 28,34, 36,114). GIBSON und COOKE betonen ausdrücklich, daß ihr Verfahren völlig schmerzlos und unabhängig von der Außentemperatur sei. Dazu benötige man zum Vorgang der Iontophorese nur eine Zeit von 5 Minuten. Umstritten ist allerdings die Frage, ob es durch den Gebrauch des Parasympathicomimeticums zu einer Beeinflussung der Schweißelektrolytkonzentration kommen kann. Darüber wird an anderer Stelle weiter unten berichtet werden. Im wesentlichen bleibt in der Literatur die Ansicht von FANCONI (28) unwidersprochen, der 1962 - nach zwei Jahren praktischer Anwendung in der eigenen Klinik - die Pilocarpin-Iontophorese als die heute einfachste, ungefährlichste und verläßlichste Methode zur Schweißgewinnung und zur quantitativen Bestimmung der Schweißelektrolyte bezeichnete.

Dieser Ansicht hat sich auch in einer neueren Arbeit des Jahres 1963 ZELLMER (114) angeschlossen, der die verschiedenen Methoden der Schweißgewinnung anwandte. Er erprobte eine modifizierte Ganzschwitzmethode, bei der das Kind ein Vollbad von etwa 40° und einen Becher heißen Fencheltee erhielt, bevor es bis zu 30 Minuten in einen Plastikbeutel gesteckt wurde. ZELLMER lehnte diese Ganzschwitzmethode als einen zu großen Stress für einen Säugling oder ein Kleinkind ab. Auch eine Methode zur lokalen Schweißstimulation durch Fango-Packungen, bei denen eine spezifische schweißtreibende Wirkung des Parafango di Battaglia ausgenutzt wird, ist nach seinen Angaben nicht zu empfehlen. Da die Kinder dabei längere Zeit ruhig liegen müssen, wäre sie überhaupt nur für ältere und verständige Kinder praktikabel. Ebenso hat sich bei seinen Versuchen die intracutane Injektion von Pilocarpin zur lokalen Schweißgewinnung nicht bewährt, da die Injektion recht schmerzhaft ist und beson-

ders von Kindern entschieden abgelehnt wird. Daneben können sich auch nach der Angabe ZELLMERs bei der Ausführung Fehlermöglichkeiten ergeben, indem aus der Injektionsspritze und dem Einstichkanal geringe Mengen Blut und Injektionsflüssigkeit austreten, die mitgewonnen werden und dann einen bedeutenden Anteil der zu analysierenden Schweißmenge darstellen. Wollte man diese Fehlermöglichkeit umgehen, so müßte der Einstichkanal so lang vorgenommen werden, daß die Einstichstelle außerhalb des zur Schweißaufnahme bestimmten Pflasters zu liegen käme, was aber noch schmerzhafter für den Patienten wäre.- ZELLMER gibt an, daß die Pilocarpin-Iontophorese zur lokalen Schweißstimulation allen anderen Methoden zur Schweißgewinnung überlegen sei, und er betont noch besonders ihre völlige Gefahrlosigkeit für das betreffende Kind.

Von Interesse dürfte sein, daß sich SHWACHMAN und Mitarbeiter (104) seit etwa einem Jahr mit einer neuen Methode der Elektrolytbestimmung beschäftigen, die auf einer Messung der elektrischen Leitfähigkeit des Schweißes beruht. Darauf soll hier jedoch nicht näher eingegangen werden.

Die vorstehend beschriebenen Erfahrungen mit den quantitativen Verfahren und den sich daraus ergebenden Fragen nach geeigneten Methoden zur Schweißgewinnung sollen nur Hinweise sein und einen Eindruck der Schwierigkeiten vermitteln. Die damit verbundenen Probleme können im Rahmen dieser Arbeit nur gestreift werden. Ebenso läßt es das an sich schon weit gefaßte Thema nicht zu, auf die möglichen Verfahren zur Analyse bei den quantitativen Schweißtests einzugehen, da diese Fragen ein eigenes sehr umfangreiches Thema bilden.

IV. Darstellung der in der Literatur vorhandenen Ansichten und Erfahrungen über die Technik der qualitativen Testverfahren

Die Bedeutung des qualitativen Testes für ein kleineres Krankenhaus

Ein zuverlässiges und einfach auszuführendes qualitatives Testverfahren wäre besonders für ein kleineres Krankenhaus von großem Wert. Das Sammeln des Schweißes zur quantitativen Bestimmung ist recht umständlich, und die flammenphotometrische Elektrolytbestimmung ist zeitraubend und methodisch relativ aufwendig. Man darf auch nicht vergessen, daß eine quantitative Bestimmung von Elektrolyten ein gutes Laboratorium mit qualifiziertem Personal erfordert, das für diese Arbeit eine gewisse Routine haben muß, wenn die gefundenen Werte wirklich zuverlässig und somit für die Diagnose verwendbar sein sollen. Die Praxis hat gezeigt, daß die in einem kleineren Krankenhaus gefundenen Elektrolytwerte oft mit den in einer großen Klinik bestimmten Werten differieren. So könnte ein qualitativer Test, der zuverlässig und relativ einfach auszuführen ist, gerade in kleineren Krankenhäusern ohne großes Laboratorium oder in der freien Praxis über eine Erhöhung der Schweißelektrolytwerte orientieren und wäre dort von besonderem Wert (16, 35).

Besprechung der qualitativen Methoden in ihren technischen Vor- und Nachteilen

Die stärkste Beachtung unter den qualitativen Testverfahren findet in der Literatur der Shwachman-Gahm-Fingerbeerentest, der auch unter den Bezeichnungen finger-printtest, Handklatschtest, Handabdrucktest und Handschwitztest bekannt ist. SHWACHMAN (102) selbst schrieb, daß sein Verfahren die Diagnose der cystischen Pankreasfibrose von einer komplizierten Methode zu einer kurzen Handlung vereinfacht. Er empfiehlt, in der Praxis anfangs einige Teste von gesunden Kindern abzunehmen und die Ergebnisse dann mit den Tests zu vergleichen, die mit einer bekannten NaCl-Lösung (von 100 oder 150 mäq/l) vorgenommen wurden. So könnte man sich leicht eine Grundlage für die Beurteilung der Tests in einfach-positiv (+), doppelt-positiv (++) und dreifach-positiv (+++) schaffen. SHWACHMAN fand bei seinen Untersuchungen, daß 86 % der Kinder mit den verschiedensten Erkrankungen ein Ergebnis von "+" zeigten und daß 12 % eine "++" Reaktion ergaben. Dagegen hatten von 140 Patienten mit cystischer Pankreasfibrose 138 Patienten Testergebnisse von "+++" und nur bei 2 Patienten fand sich eine "++" Reaktion. SHWACHMAN schloß daraus, daß Patienten mit einem Testergebnis von nur "+" von der Erkrankung auszuschließen wären, daß aber bei den Patienten mit einem Testresultat von"+++" mit Sicherheit eine cystische Pankreasfibrose vorläge (102). Aus verschiedenen Gründen wurde dieser Ansicht später teilweise widersprochen, worüber noch weiter unten an anderer Stelle berichtet werden wird.

HSIA und Mitarbeiter (15) benutzten den Shwachman-Gahm-Test für Elektrolytbestimmungen bei Erwachsenen und unterteilten die positiven Resultate in einfach-positive bis vierfach-positive. Zur besseren Beurteilung der anfallenden Testergebnisse stellten sie Standard-Agarplatten her, deren erste Gruppe bei einem Chlorionengehalt von 25 mäq/l oder weniger ein Resultat von einfach-positiv (+) ergab . Die

zweite Gruppe der Testplatten (++) war auf einen Chlorgehalt unter 75 mäq/l eingestellt; die nächste (+++) umfaßte die Werte von 75 bis 150 mäq/l, und die vierte Gruppe der Standardplatten ergab bei einem Chlorionengehalt von 150 mäq/l oder mehr ein von HSIA und Mitarbeitern als vierfach-positiv (++++) bezeichnetes Resultat.

FARLANE und Mitarbeiter (29) empfehlen - ähnlich wie SHWACHMAN - zu einem bekannten Fall von cystischer Pankreasfibrose eine Serie von Versuchskindern zu testen und sich so auf leichte Weise die Differenzierung der Testergebnisse in "+", "++" und "+++" anzueignen.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) weisen in einer Arbeit über die Erwachsenen-Mucoviscidosis darauf hin, daß wegen der gelegentlich auftretenden falsch-positiven Resultate eine Wiederholung bei jedem positiven Testergebnis zu empfehlen ist. Dazu sollten die Hände gründlich gewaschen und nach einer Wartezeit von 20 Minuten sollte der Test wiederholt werden.

KNIGHTS und Mitarbeiter (62) bemängeln an dem Shwachman-Gahm-Fingerbeerentest, daß bei Kindern keine gleichbleibende Aufzeichnung der Reaktion auf den Platten zu erreichen sei, weil Kinder oft nicht nur auf die Agarschicht drücken, sondern ihre Finger in den Agar hineindrücken (90).

KOCH und Mitarbeiter (67) weisen auf den Wert dieser qualitativen Methode zum Testen Erwachsener in dem Zusammenhang hin, daß bei Erwachsenen häufig die Einsicht in die Notwendigkeit der anderen - teilweise recht unangenehmen - diagnostischen Maßnahmen fehlt.

Die Verfahren nach WEBB und GEIGER sowie nach GLUCK, deren Methodik weiter oben bereits kurz geschildert wurde, werden in der Literatur kaum erwähnt. Dagegen hat der qualitative Test von KNIGHTS und Mitarbeitern Beachtung gefunden. Er ist eine Weiterentwicklung des SHWACHMAN-GAHM-Testes

und vereinfacht dessen Ausführung. Während die Agar-Testplatten recht unhandlich und auch nur unter Schwierigkeiten haltbar sind, ist die Handhabung und Aufbewahrung des imprägnierten Filter-Testpapiers nach KNIGHTS leichter. Auch war es nicht möglich, die Resultate des Tests auf einer Agarplatte für wenigstens kurze Zeit aufzubewahren. Kinder können bei dieser verbesserten Methode ihre Hände nicht in den Agar drücken und damit eine gleichmäßige Auswertung beeinträchtigen. Die Herstellung der Testpapiere für die Methode nach KNIGHTS ist dazu auch billiger (62, 90).

KNIGHTS und Mitarbeiter fanden bei der Differenzierung ihrer positiven Testresultate in einfach-positiv (+), zweifach-positiv (++) und dreifach-positiv (+++) eine Übereinstimmung mit den bereits vorhin beschriebenen Ergebnissen von SHWACHMAN und GAHM. Es wurden 100 Patienten getestet, von denen 9 Patienten an cystischer Pankreasfibrose erkrankt waren. Alle 9 Patienten - und zwar nur diese - zeigten ein "+++" Testresultat (62).

MUIR und Mitarbeiter (86) haben in einer Untersuchung Erwachsener anfangs mit dem SHWACHMAN-GAHM-Test gearbeitet und die Resultate mit dem modifizierten Verfahren nach KNIGHTS verglichen. Die Ergebnisse beider Methoden stimmten überein, so daß der genannte Autor dann mit dem einfacheren Test nach KNIGHTS weiterarbeitete. Anfangs nahm er die Abdrücke in 5-Minuten-Abstand vor, d.h. jeweils 5,10,15 und 20 Minuten nach dem ersten Abdruck der Hand auf dem Testpapier. Später jedoch nahm er nur noch e i n e n Handabdruck vom Patienten, und zwar 20 Minuten nach einem gründlichen Waschen der Hände. Diesen Abdruck fand er adäquat zu den anderen. Er bezeichnete den Test als einfaches und handliches Verfahren.

V. Die Zuverlässigkeit eines qualitativen Testes im Vergleich zur quantitativen Bestimmung

Vergleichende Untersuchungen über etwaige Differenzen zwischen quantitativen und qualitativen Testverfahren

Vergleichende Untersuchungen über etwaige Differenzen zwischen den qualitativen Testverfahren und einer quantitativen Bestimmung der Elektrolyte im Schweiß liegen von mehreren Autoren vor. SHWACHMAN und GAHM (102) selbst nahmen zahlreiche Wiederholungen des Testes am gleichen Patienten vor, die stets dasselbe Resultat ergaben. Desgleichen fanden sie bei einem Vergleich der Finger der rechten und der linken Hand keine Differenzen. Die Frage der Abhängigkeit der Elektrolytkonzentration im Schweiß vom Ort der Abnahme wird aber noch weiter unten zu besprechen sein.

MUIR und Mitarbeiter (86) kontrollierten die positiven Resultate bei Erwachsenen durch die chemische Analyse und fanden diese Untersuchung zufriedenstellend für den Gebrauch der qualitativen Verfahren als Screening-Teste.

Eine Übereinstimmung zwischen qualitativen Tests und einer quantitativen Bestimmung fand auch GLUCK (35) bei seiner Gelatine-Film-Methode: Bei 207 Kindern, bei denen nach Abnahme der qualitativen Tests eine sorgfältige quantitative Bestimmung vorgenommen wurde, ergab sich nur in einem Falle eine Differenz, in dem ein falsch-positiver Test vorlag.

Für die Zuverlässigkeit seines Tests, der von einer Konzentration von 50 mäq/l Chlor an durch einen Farbwechsel ein positives Resultat zeigt, gibt GLUCK an, daß sich bei keinem Patienten mit einem Chlorgehalt von nur 40 bis 50 mäq/l eine positive Reaktion gezeigt hätte. Bei einer Chlorionenkonzentration von m e h r als 50 mäq/l sei

in jedem Falle ein positives Resultat erzielt worden.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47, 48) schreiben, daß beim Fingerbeerentest gelegentlich falsch-positive Resultate vorkämen, wogegen falsch-negative seltener seien. Während der Test in der Pädiatrie eine Genauigkeit von 98 % habe, müsse man beim Erwachsenen in 20 % mit falsch-positiven und in 8 bis 10 % mit falsch-negativen Resultaten rechnen. Wenig Aussagewert habe der Test vor allem bei einem mit einfach-positiv (+) bezeichneten Resultat, da sich hier bei einer quantitativen Überprüfung in 70 % falsche Ergebnisse gefunden hätten. Während sich eine positive Reaktion bereits bei einem Chlorionengehalt von 50 mäq/l andeute, so habe man doch erst ab 70 mäq/l Chlorionen im Schweiß ein eindeutig positives Resultat, das dann auch diagnostisch verwertbar sei.

Auch KOCH und Mitarbeiter (67) berichten über die fragwürdige diagnostische Bedeutung eines einfach-positiven (+) Testresultats beim Erwachsenen nach der SHWACHMAN-GAHM-Methode. Die von ihnen gefundenen Natrium- und Chlorionenwerte waren bei den mit einfach-positiv (+) bezeichneten Testresultaten sehr unterschiedlich. Sie verweisen weiterhin darauf, daß es mitunter sehr schwierig sein kann, einen positiv ausfallenden Fingerbeerentest in die Gruppe der einfach- (+) oder der doppelt-positiven (++) Testresultate einzuordnen. Bei Patienten mit stark positivem Test fanden sie in 85 % eine flammenphotometrisch gemessene Natrium-Erhöhung. Dagegen lagen die Natriumionenwerte bei den restlichen 15 % noch im Normalbereich, was sich etwa mit den Angaben von HUHNSTOCK und SCHWARZ für Chlorionen deckt. KOCH und Mitarbeiter fanden ebenfalls eine bessere Übereinstimmung zwischen qualitativer und quantitativer Methode bei den n e g a t i v ausfallenden Fingerbeerentests. Ihre am Erwachsenen vorgenommenen Untersuchungen ergaben sogar in 95 % die Richtigkeit eines negativ ausfallenden Tests.

Für die Methode nach KNIGHTS werden diese Angaben von BOHN und KOCH (16) im wesentlichen bestätigt. Bei erwachsenen Patienten mit positivem Test fanden sie in 15 % normale Elektrolytwerte im Schweiß, während sich bei den negativen Testresultaten nur 5 % falsche Ergebnisse zeigten, d.h. in diesen Fällen ergab die quantitative Überprüfung erhöhte Schweißelektrolytwerte. Beide Autoren verweisen auf die hohe Zahl der zweifelhaft ausfallenden Ergebnisse des Fingerbeerentests, bei denen in 60 % normale und in 40 % erhöhte Werte durch die quantitative Analyse festgestellt werden konnten.

Die Ansichten über Wert und Brauchbarkeit eines qualitativen Testes

Während die vorstehend geschilderte Nachprüfung der Treffsicherheit der qualitativen Teste durch verschiedene Autoren im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen führte, so sind doch die Schlußfolgerungen der einzelnen Autoren sehr unterschiedlich. Die Frage der Zuverlässigkeit der qualitativen Handschwitzteste wird in der Literatur lebhaft diskutiert, und man findet recht gegenteilige Auffassungen über den Wert der qualitativen Verfahren und über die Möglichkeiten, die eine Anwendung erlauben oder sogar wünschenswert erscheinen lassen.

BOHN und KOCH (16) verweisen auf die von ihnen angegebenen und oben beschriebenen falsch-negativen bzw. falsch-positiven Testresultate der KNIGHTS-Methode beim Erwachsenen und betonen die große Zahl der zweifelhaft ausfallenden Tests, die einen "deutlichen Eindruck von dem Unwert der Methode" gäben.

KOCH und Mitarbeiter (67) schreiben an anderer Stelle, daß dem Fingerbeerentest mit der heutigen Technik bei der Erkennung der Erwachsenen-Mucoviscidosis keine ausschlaggebende Bedeutung zukäme. Es wird aber eingeräumt, daß man aus einem normal ausfallenden (d.h. negativen) Test mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf eine normale Konzentration der Schweißelektrolyte schließen kann. Man dürfe aber nicht aus einem beim Erwachsenen pathologisch ausfallenden, also positiven Test wesentliche diagnostische Schlüsse ziehen.

FÖLSCH und DREWS (30) lehnen die Anwendung der "semiquantitativen Verfahren wie die vielverwendeten Fingerabdruck- und Fingerbeerentests" ab, da sie ihnen unzulänglich erscheinen. Sie verweisen auf die Tatsache, daß schon bei der flammenphotometrischen Bestimmung Unsicherheitsfaktoren unvermeidlich wären, die bei Verwendung der qualitativen

Testverfahren noch vermehrt würden.

DUBACH (25) weist auf die Tatsache hin, daß FANCONI den Handschwitztest verlassen hat, da er bei einer strengen Auswahl von positiven Testresultaten fürchtete, daß man pathologische Fälle vernachlässigen könnte, die auf der Testplatte nur angedeutet positiv waren, die aber mit quantitativen Methoden festgestellt worden wären. "Wir glauben aber" , schreibt DUBACH, der mit der Methode nach KNIGHTS Erwachsene testete, "daß - ähnlich wie bei der Erfassung von Diabetikern in einer großen Population mit Hilfe eines Klinistix-Papierstreifens - die Verwendung des Handschwitztestes als Schnelltestmethode zweckdienlich ist".

In ähnlicher Weise äußert sich HÜBNER (46), der den qualitativen Test nach SHWACHMAN-GAHM wegen seiner schnellen Ausführung und seines bedeutenden Anteils positiver Ergebnisse als eine Bereicherung für die Klinik bezeichnet. Der Verfasser betont jedoch, daß der Test nicht die quantitative Bestimmung der Elektrolyte ersetzt, sondern daß ein positives Testresultat lediglich ein "Hinweis auf das Vorliegen einer Mucoviscidosis" ist. Er hält es für möglich, daß bei einem Teil der mit dem Agarplattentest als negativ bewerteten Ergebnisse die quantitative Bestimmung der Elektrolyte erhöhte Werte ergeben hätte .

Auch BOUCHER und Mitarbeiter (20) halten die Anwendung des qualitativen Testes beim Erwachsenen in Verbindung mit dem klinischen Bild für gut brauchbar.

BACHMANN (6) bezeichnet ihn als "orientierenden Test für eine erhöhte Chlorausscheidung im Schweiß".

In ähnlicher Weise schreiben HUHNSTOCK und SCHWARZ (47,48), daß der Test als "groborientierende Suchmethode" geeignet sei, wenn man die Fehlergrenzen beachte. Er sei eine "einfache Routinemethode", die es gestatte, auch in größeren

Untersuchungsreihen eine Erhöhung der Schweißelektrolyte zu erkennen. In einer anderen Arbeit bezeichnen HUHNSTOCK und SCHWARZ den qualitativen Test für eine Reihenuntersuchung Erwachsener als nicht geeignet. Sie betonen dazu - ähnlich wie HÜBNER - , daß ein positiver Test noch kein Beweis für eine tatsächliche Erhöhung der Schweißelektrolyte sei, daß der SHWACHMAN-GAHM-Test aber trotzdem als orientierende und halbquantitative Suchmethode einen Wert habe.

MUIR und Mitarbeiter (86) verglichen, wie schon weiter oben erwähnt, die Methoden von SHWACHMAN-GAHM und KNIGHTS miteinander und kontrollierten die an Erwachsenen gewonnenen Testresultate durch die chemische Analyse. Sie schrieben, daß sich der Handabdrucktest als ein "einfaches und handliches Verfahren zur Erfassung einer merklichen Erhöhung der Schweißchloride erwiesen" hat.

OCKLITZ und MACH (87) wandten den Test nach SHWACHMAN und GAHM bei Kindern an und schrieben über ihre Erfahrungen: "Der Agarplattentest ist zwar kein Ersatz für genaue chemische Untersuchungen, aber doch eine sehr empfehlenswerte Vorreaktion."

FANCONI (28) hält - im Gegensatz zu anderen Pädiatern - den Handabdrucktest für zu ungenau. Nach seiner Erfahrung hat er sich nicht bewährt, da er "zahlreiche unsichere und eine Reihe falscher Resultate ergibt".

Der Pädiater FARLANE (29) äußert sich über seine Erfahrungen mit der SHWACHMAN-GAHM-Methode sehr positiv und betont besonders das risikofreie Arbeiten mit dem qualitativen Test gegenüber der Plastiksackmethode.

Im Gegensatz zu HUHNSTOCK, der die SHWACHMAN-GAHM-Methode für eine Reihenuntersuchung E r w a c h s e n e r ablehnte, bezeichnet der Pädiater KULCZYCKI, der sonst quantitativ mit der Pilocarpin-Iontophorese nach GIBSON und COOKE arbeitet, dieses Verfahren als "sehr brauchbar" und

betrachtet es als "Suchtest für Reihenuntersuchungen". Er ist der Ansicht, daß 98 bis 99 % aller Fälle von Mucoviscidosis bei Kindern mit diesem Test diagnostiziert werden können. In 97 bis 98 % der gesunden Kinder fand er stets negative Resultate. KULCZYCKI beobachtete, daß sich die Elektrolytwerte verändern können und weist deshalb darauf hin, daß ein positives Ergebnis des Schweißtestes stets zweimal in gewissen zeitlichen Abständen überprüft werden sollte (70, 71, 72).

VI. Die wesentlichsten Einflüsse auf die Schweißelektrolytkonzentration, die zu falschen Testresultaten bei den quantitativen sowie bei den qualitativen Methoden führen können

Abhängigkeit der Konzentration vom Ort der Abnahme der Proben

Da beobachtet worden ist, daß die Elektrolytkonzentration im Schweiß nicht auf der gesamten Körperoberfläche gleich hoch ist, sind verschiedentlich Bedenken gegen die Abnahme der Schweißproben von bestimmten Körperstellen geäußert worden.

DI SANT'AGNESE (96) nahm für seinen quantitativen Schweißtest, den ersten der veröffentlicht worden war, die Schweißproben vom mittleren Abdomen ab. Diese Stelle ist von vornherein gewählt worden, da die Hauttemperatur am Stamm konstanter ist als an den Extremitäten. Einleitende Untersuchungen haben dann gezeigt, daß die Elektrolytwerte auf der Abdominalhaut am konstantesten sind.

Diese Angaben entsprechen einer Mitteilung von DARLING und Mitarbeitern (24), die ebenfalls die Haut des Abdomens zur Abnahme der Schweißproben wählten.

SHWACHMAN und GAHM (102) wiesen bereits 1956 in einer Arbeit über ihren Handabdrucktest darauf hin, daß die Chlorkonzentration im Schweiß der Handinnenfläche höher ist als im anderen Körperschweiß. So fanden sie bei einigen wenigen Patienten im Schweiß der Handinnenfläche eine erhöhte Chlorkonzentration, wogegen der andere Körperschweiß einen völlig normalen Chlorionengehalt aufwies. In einigen Fällen lag bei gesunden Personen die Elektrolytkonzentration der Handinnenfläche sogar so hoch wie die pathologisch erhöhten Werte im Körperschweiß bei Patienten mit cystischer Pankreasfibrose. Trotz dieser Erkenntnisse hatten SHWACHMAN

und GAHM keine grundsätzlichen Bedenken zur Anwendung ihres Handklatschtestes.

Sechs Jahre später - 1962 - betonte SHWACHMAN (101) in seiner Arbeit über den quantitativen Schweißtest nochmals, daß die Elektrolytwerte im Schweiß, der aus der Handinnenfläche gewonnen wurde, zwei- bis fünfmal höher liegen als im Schweiß des übrigen Körpers. Er fand diese Erscheinung sowohl bei gesunden Personen als auch bei an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Patienten. Für eine quantitative Bestimmung sollten die Schweißproben deshalb stets vom Unterarm, vom Abdomen oder vom Oberschenkel abgenommen werden.

GLUCK (35) fand bei der Überprüfung seiner qualitativen Gelatinefilm-Methode mit quantitativen Verfahren keine Differenz, obwohl er den Schweiß für die quantitative Bestimmung vom Stamm gewonnen hatte, während sein qualitativer Test mit Gelatinefilm-Pflastern von der Handinnenfläche abgenommen wird. Im Beginn der Versuche nahm er auch Pflasterteste von der Stirn und vom frontalen und dorsalen Stamm ab, doch da Erwachsene das Entkleiden teilweise ablehnten, wurden die weiteren Tests nur noch von der Handinnenfläche abgenommen, da er keine Differenz zwischen den gewählten Orten bei seinen Schweißproben festgestellt hatte.

FANCONI (28) benutzt für die Schweißgewinnung durch die Pilocarpin-Iontophorese die Volarseite des Ober- oder des Unterarms.

KOCH und Mitarbeiter (67) nahmen für ihre quantitativen Bestimmungen mit Hilfe der Plastiksackmethode den Schweiß von der Rumpfoberfläche ab.

Psychische Beeinflussung und Temperaturabhängigkeit

Bei der Beurteilung von Testresultaten müssen psychische Einflüsse berücksichtigt werden, die eine Erhöhung der Schweißelektrolyte verursachen können. Bei psychisch erregten Kindern sind daher falsch-positive Resultate möglich (90). SHWACHMAN und GAHM (102) schrieben zur Frage der Abnahme von Proben von der Handinnenfläche, daß die Elektrolytkonzentration des Handschweißes psychisch stark beeinflußt werden kann, wogegen der Körperschweiß nicht dem Einfluß einer psychischen Stimulation unterliegt.

Auch die Raumtemperatur und die Jahreszeit haben einen Einfluß auf die Konzentration der Elektrolyte. Nach SHWACHMAN und GAHM (102) kann mit dem Ansteigen der Umgebungstemperatur auch ein Ansteigen der Chloride im Schweiß einhergehen. So findet sich eine jahreszeitlich bedingte Differenz.

An anderer Stelle weist SHWACHMAN (101) sogar auf einen möglichen Einfluß der Tageszeit hin, in der die Tests vorgenommen werden. Ebenso wie weitere Autoren vermerkt auch er die Beeinflussung durch die Körpertemperatur. So berichten SHWACHMAN und GAHM (102), OCKLITZ und MACH (87) sowie ISRAEL und DEBRIS (51) über erhöhte Schweißelektrolytwerte bei Fieber und Infektionskrankheiten.

ROTHENBERGER (90) vermerkt, daß es bei einer zu niedrigen Außentemperatur zu falsch-negativen Resultaten kommen kann. Weiterhin könnten sich beim qualitativen Test bei zu schwacher Schweißabsonderung falsch-negative Resultate ergeben, was bei Säuglingen unter vier Wochen, bei exsikkotischen Kindern oder bei Kindern mit zirkulatorischen Störungen möglich wäre.

FURMAN (32) gibt in einer neueren Arbeit über mögliche Beeinflussungen der Natriumwerte im Schweiß zu bedenken, daß

mit wesentlich niedrigeren Werten gerechnet werden muß, wenn die Testperson Schwitzen durch schwere Arbeit gewöhnt oder sonst häufig Hitze ausgesetzt ist. FURMAN gibt weiterhin an, daß die Natriumwerte beim Schwitzen physiologisch stetig ansteigen. Wenn die Testperson also schon vor dem Test aus irgendeinem Grunde geschwitzt hat, so sind die Werte nach der routinemäßig üblichen Testzeit von etwa 30 Minuten noch weiter erhöht. Diese Ansicht wird durch eine Bemerkung SHWACHMANs und GAHMs (102) unterstützt, die auf eine Beeinflussung des Salzgehaltes durch die Dauer des Schwitzens und durch die Menge des abgegebenen Schweißes hinweisen.

Mögliche Wirkungen der zur Schweißstimulation verwendeten Parasympathicomimetica

Verschiedene Autoren beschäftigen sich kritisch mit den durch die Pilocarpin-Iontophorese nach dem GIBSON-COOKE-Verfahren gefundenen Elektrolytwerten. Dabei wird die Frage diskutiert, ob es durch den Gebrauch des Parasympathicomimeticums zu einer Beeinflussung der Elektrolytwerte kommen kann.

Die von FANCONI (28) mit Pilocarpin iontophoretisch gefundenen Werte liegen tiefer als die durch eine Schwitzprozedur des gesamten Körpers ermittelten Werte. Hierbei ist nicht geklärt, ob die Ursache in der Methode der Stimulation, in der Art der Schweißabnahme oder im Ort der Abnahme zu suchen ist. FANCONI gibt an, daß KOCH mit der Pilocarpin-Iontophorese höhere Resultate erzielt hätte.

Aufschlußreich sind die Ergebnisse von ZELLMER (114), der in Übereinstimmung mit FANCONI bei der Pilocarpin-Iontophorese niedrigere Elektrolytwerte feststellte, als er bei seinen Versuchen mit der Ganzschwitzmethode und der Fango-Methode fand. ZELLMER zog in Erwägung, daß die unterschiedlichen Werte in einer Abhängigkeit von der Hauttemperatur denkbar wären. Zur Überprüfung dessen wurden vor dem Plastikbeuteltest die Werte iontophoretisch bestimmt. Eine zweite Iontophorese, die unmittelbar nach der Ganzschwitzmethode an der noch erhitzten Extremität vorgenommen wurde, zeigte keine sichere Erhöhung der Elektrolytwerte. ZELLMER schloß aus dem Ergebnis seiner Versuche, daß der Organismus auf einen starken thermischen Reiz anders reagiere, als auf kleine lokale Reize und sich dadurch die höheren Werte bei der Ganzschwitzmethode erklärten.

COATES und BRINKMAN (22), die sich in einer Arbeit um die Festlegung der obersten Grenze der Normalwerte im Schweiß bemühten und sich der Hitze-Stimulation bedienten, äußerten die Vermutung, daß die von ANDERSON und FREEMAN (4) bei

ähnlichen Versuchen gefundenen höheren Werte auf den Gebrauch des Pharmakons Mecholyl zurückzuführen seien. ANDERSON und FREEMAN hatten ihren Patienten 2 mg dieses Stoffes intracutan zur Anregung der Transpiration injiziert. COATES stützt sich bei seiner Vermutung auf die Feststellung, daß die Ergebnisse von KARLISH und TARNOKY (56), PETERSON (88) und WOOD (113), die alle Hitze zur Stimulation der Schweißsekretion benutzt hatten, mit seinen eigenen Ergebnissen übereinstimmten.

"THE LANCET" (74) äußert sich in einem Leitartikel zu den Ergebnissen von ANDERSON und FREEMAN nur sehr gering einschränkend, indem die Zeitschrift lediglich darauf hinweist, daß man in strengem Sinne das durch Mecholyl induzierte Schwitzen nicht mit dem durch Hitze hervorgerufenen Schwitzen gleichsetzen kann.

BACHMANN (6) gibt an, daß SIBINGA (105) in einem Vortrag auf einem Kongreß an dem GIBSON-COOKE- Verfahren der Iontophorese mit Pilocarpin sowie an dem Gebrauch ähnlicher Pharmaka harte Kritik geübt hat. Er sagte, daß die Verwendung parasympathicomimetischer Reizmittel sowie die Anwendung anderer Schwitzprozeduren Ermüdungserscheinungen der Schweißdrüsen zur Folge habe. Es trete eine Verminderung der Sekretionsgeschwindigkeit ein und die Natriumkonzentration steige beim gesunden Menschen bis auf 60 mäq/l an. Infolge einer derartigen Erschöpfung der Schweißdrüsen wäre leicht ein Irrtum bei der Beurteilung des Schweißtest-Ergebnisses möglich.

Bei ihren Arbeiten mit dem Fingerbeerentest haben HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) den Patienten einige Zeit vor Testbeginn das Rauchen untersagt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse zu verhindern. Sie bezogen sich dabei auf eine Arbeit von SOLTI (108), nach der die Wirkung des Nikotins eine Verminderung der Schweißelektrolyte verursachen kann.

Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Auch in der Frage, ob zwischen dem Alter eines Patienten und den Elektrolytwerten in seinem Schweiß eine Abhängigkeit besteht, findet man in der Literatur gegenteilige Auffassungen.

Während DI SANT'AGNESE (94) keinen Hinweis für eine Beziehung zwischen Alter und Zusammensetzung des Schweißes gefunden hat, stellten BOHN, KOCH und Mitarbeiter (19) bei gesunden Schülern im Alter zwischen 15 und 18 Jahren eine wesentliche Erhöhung der Werte gegenüber untersuchten Kindern bis zu 8 Jahren fest.

Bei der Untersuchung von Kindern im Alter zwischen 0 und 14 Jahren ergaben sich nach einer Mitteilung ZELLMERs (114) keine altersabhängigen Unterschiede in der Elektrolytkonzentration.

KOCH (63) fand die niedrigsten Elektrolytwerte bei Kindern unter 15 Jahren. Vom 20. Lebensjahr an konnte er keinen Einfluß mehr des Alters auf die Schweißelektrolyte erkennen.

MC KENDRICK (82) fand dagegen bei einer Untersuchung von 288 Personen im Alter bis zu 85 Jahren auch über das 20. Lebensjahr hinaus eine altersabhängige Steigerung der Werte. Die niedrigsten Natriumwerte analysierte er in der Gruppe der Kinder bis zu 15 Jahren. Die jugendlichen Testpersonen im Alter von 15 bis 19 Jahren hatten im Vergleich zu den Kindern fast doppelte Werte, und bei den untersuchten Erwachsenen fand sich ein weiterer vom Alter abhängiger stufenweiser Anstieg.

LOBECK und HUEBNER (78), die bei ihren Untersuchungen mit der Pilocarpin-Iontophorese arbeiteten, sprechen von einer tiefgreifenden Wirkung des Alters auf die Zusammensetzung des Schweißes. Unter normalen Personen fanden sie bei Kindern stets eine wesentlich geringere Natriumkonzentration im Schweiß als bei Erwachsenen.

Auch SIEGENTHALER und Mitarbeiter (107), die dieselbe Methode benutzten, fanden in ihrer Gruppe mit Personen von über 50 Jahren bedeutend höhere Natriumwerte als in der Gruppe der jüngeren Testpersonen im Alter zwischen 20 und 25 Jahren.

ANDERSON und FREEMAN (4), die ihren Patienten zur Schweißprovokation Mecholyl injizierten, gaben an, daß sich mit zunehmendem Alter eine geringe Vermehrung des Natrium- und des Chloridgehaltes findet. In der Pubertät stellten sie die stärkste Streuung der Werte fest.

Wenn auch ein Anstieg der Schweißelektrolyte mit zunehmendem Alter noch keine allgemein anerkannte Tatsache ist, so hat doch die eventuelle Möglichkeit dessen große Bedeutung für die Festlegung der oberen Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte beim Erwachsenen, was ein wesentlicher Punkt für die Diagnostik ist und was weiter unten noch ausführlich besprochen werden wird.

LOBECK und HUEBNER (78) glauben ferner eine Abhängigkeit der Elektrolytkonzentration vom Geschlecht gefunden zu haben, was sich nur beim Erwachsenen zeigt. Bei ihren Untersuchungen ergab sich, daß die männlichen Erwachsenen einen wesentlich höheren Natriumgehalt im Schweiß hatten und dazu auch eine größere Menge Schweiß produzierten. Diese Erscheinung der höheren Werte bei männlichen Erwachsenen wird vielleicht durch den vorher angeführten Bericht FURMANs (32) erklärt, der bei längerem Schwitzen und der damit verbundenen größeren Schweißmenge einen stetigen Anstieg der Natriumwerte fand. Wie weiter oben ebenfalls schon in anderem Zusammenhang berichtet, hatte SIBINGA (105) die gleiche Beobachtung eines Natriumanstiegs beim gesunden Menschen gemacht. Er hatte bei seinen Untersuchungen mit einem parasympathicomimetischen Pharmakon allerdings eine Abnahme der Sekretionsgeschwindigkeit festgestellt, was einer Abnahme der Schweißmenge gleichkommt.

Die Schweißelektrolyte in Stress-Situationen

CONN (23) berichtete in einer Arbeit im Jahre 1949 über die Reaktion der Schweißdrüsen auf Stress-Situationen, die er durch Gaben von Desoxycorticosteronacetat oder von adrenocorticotropem Hormon provozierte. Er beobachtete bei gesunden Personen einen Abfall der Natrium- und der Chloridwerte im Schweiß der Haut. In den letzten Jahren erschienen zahlreiche Arbeiten, die - basierend auf der Beobachtung CONNS- sich mit dem Verhalten der Schweißdrüsen bei Mucoviscidosis-Kranken unter Stress beschäftigten.

COATES und BRINKMAN (22) beobachteten unter einer salzfreien Diät sowohl mit als auch ohne Desoxycorticosteron eine Veränderung der Schweißchloride bei ihren gesunden Kontrollpersonen, die bei den Patienten mit cystischer Pankreasfibrose ausblieb.

ARISZ (5) berichtete von seinen Versuchen an normalen Erwachsenen, bei denen die Natriumkonzentration des Schweißes sich nach streng-salzfreier Diät um 40 bis 70 % verringerte.

DI SANT'AGNESE (93) betonte, daß sich eine Senkung des Chlor- und Natriumgehaltes bei einem an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Patienten weder durch Hitze noch durch kochsalzfreie Kost oder durch Desoxycorticosteronacetat erreichen ließe.

WOOD (113) machte in einer Arbeit zu diesem Problem die gleichen Angaben. Während er den Schweiß von Erwachsenen, der einen abnorm hohen Chlorgehalt aufwies, durch strenge salzfreie Diät auf normale Werte senken konnte, war ein solches Phänomen der Reizbeantwortung bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose nicht zu beobachten.

DUBACH (25) folgerte daraus, daß der Mucoviscidosis-Kranke im Gegensatz zum Gesunden in einer Stress-Situation nicht die Möglichkeit der Adaptation hat. Seine Schweißdrüsen können auf eine Belastung nicht mit einer Ver-

minderung des Natriumchloridgehaltes im Schweiß reagieren.

Analog zu dieser Formulierung schrieb LEPORE (77) in einer zusammenfassenden Arbeit neueren Datums, daß der Defekt in der Schweißsekretion bei der cystischen Pankreasfibrose die normale physiologische Adaptation beeinträchtigt, so daß der Organismus einen Stress durch Hitze, salzfreie Diät oder Mineralocorticoide nicht mit einer Reduzierung der Schweißelektrolytkonzentration beantworten kann.

Im Gegensatz zu den vielen strittigen Fragen, die im Zusammenhang mit dem Problem der veränderten Schweißelektrolytwerte bei der cystischen Pankreasfibrose bestehen, findet man in diesem Punkt unter den Autoren seltene Einmütigkeit. Von dieser Auffassung abweichende Ansichten waren trotz gründlichen Suchens des Verfassers in der Literatur nicht zu finden.

Zur allgemeinen Beachtung weist FURMAN (32) auf die Tatsache besonders hin, daß sehr salzreiche Speisen, die normalen Personen zwei bis drei Tage vor dem Test verabreicht werden, eine Erhöhung der Werte verursachen können, wogegen eine Kochsalzeinschränkung in der Nahrung die gefundenen Werte beim Test herabsetzen kann, was schon im Zusammenhang mit den Ergebnissen bei streng-salzfreier Diät besprochen wurde.

Zu erwähnen wäre noch die Mitteilung KLINKES und seiner Mitarbeiter (61), daß bei ihren Versuchen weder Trockenkost noch Flüssigkeitsbelastung einen wesentlichen Einfluß auf die Schweißmenge und den Elektrolytgehalt hatten.

Zusätzlich zu den bereits angeführten möglichen Fehlerquellen für falsche Resultate müssen auch die physiologischen Faktoren beachtet werden. Viele Autoren haben wegen der geringen Kenntnisse auf dem Gebiet der physiologischen Schweißsekretion vor Fehleinschätzungen gewarnt.

DUBACH (26) fordert ein besseres Wissen in der Physiologie der Schweißsekretion als Voraussetzung für eine genaue Festlegung der normalen und pathologischen Werte beim Erwachsenen.

Im selben Sinne führt FURMAN (32) in seiner Arbeit aus, daß die Natrium-Schweißwerte einem konstanten dynamischen Wechsel unterliegen und daß eine Definition des Normalwertes nur mit völliger Kenntnis der Wirkung aller innerhalb der Zeit der Schweißgewinnung beteiligten physiologischen Faktoren möglich ist.

VII. Die Diskussion um die obere Grenze der normalen Werte der Schweißelektrolyte

Untersuchungen über eine eventuelle unterschiedliche Erhöhung von Natrium und Chlor

In der Frage, ob für das Erkennen erhöhter Elektrolyte die Erfassung des Chlors oder des Natriums vorzuziehen sei, bestehen keine gegensätzlichen Auffassungen, da bei fast allen Versuchen annähernd parallel erhöhte Werte gefunden wurden. So ergeben sich voneinander abweichende Meinungen höchstens bei der praktischen Anwendung in Sicht auf eventuelle Vorteile bei der einen oder anderen Methode. Die meisten Autoren bestimmen bei ihren routinemäßigen Untersuchungen den Chlor - o d e r Natriumgehalt und sind der Ansicht, daß erhöhte Werte bei dem von ihnen gewählten Elektrolyt als Kriterium für eine allgemeine Schweißelektrolyterhöhung dienen können.

In ihrer ersten Arbeit über den Schweißtest berichten DI SANT'AGNESE und Mitarbeiter (94,96) über eine zwei- bis vierfach höhere Konzentration von Natrium und Chlor, was sie bei 43 Kindern mit cystischer Pankreasfibrose im Vergleich zu 50 Patienten mit anderen Erkrankungen verschiedenster Art fanden. Sie vermerken auch den Befund erhöhter Kaliumwerte.

FANCONI (28) stellte bei einem Vergleich gesunder Kinder mit an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kindern fest, daß die Natrium- und die Chloridwerte bei den erkrankten Kindern praktisch parallel erhöht waren.

KLINKE (60) gibt für die vermehrten Werte bei erkrankten Kindern ebenfalls eine etwa parallele Erhöhung beider Elektrolyte gegenüber der Norm an. Er verzeichnet auch einen leichten Anstieg der Kaliumwerte.

In Übereinstimmung mit den anderen angeführten Autoren teilte KULCZYCKI (70) mit, daß sich bei Untersuchungen

erkrankter Kinder in gleicher Weise eine Zunahme der Chlor- wie auch der Natriumwerte ergeben hat.

In einer großen Untersuchungsreihe, in welcher der Chlorionengehalt elektrometrisch und der Natriumionengehalt flammenphotometrisch bestimmt worden war, fanden KOCH und Mitarbeiter (67) bei 1 400 Erwachsenen stets parallele Werte beider Elektrolyte.

Im Gegensatz dazu berichten ANDERSON und FREEMAN (4), daß sie in ihren Untersuchungsreihen bei Erwachsenen ein etwas unterschiedliches Verhalten beider Elektrolyte beobachteten. Während sie bei Kindern einen gleichmäßigen Anstieg von Natrium und Chlor fanden, zeigte sich bei Erwachsenen oft ein geringes Differieren beider Elektrolyte, indem die Natriumkonzentration unwesentlich erhöht war.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen darf gefolgert werden, daß sowohl eine Bestimmung der Natrium- als auch der Chlorionenkonzentration als Kriterium für eine Erhöhung der Schweißelektrolyte dienen kann.

Die obere Grenze der Normalwerte beim Kind

Der pathologische Bereich der Schweißelektrolyte ist bei der cystischen Pankreasfibrose des Kindes im wesentlichen nicht umstritten, und die obere Grenze der Normalwerte, die von den einzelnen Autoren nur gering unterschiedlich festgelegt worden ist, wird im grundsätzlichen allgemein anerkannt.

In den zur Zeit gebräuchlichen Lehrbüchern wird die obere Grenze der Normalwerte mit 50 bis 80 mäq/l angegeben. MÜLLER (85) schreibt, daß Werte über 60 mäq/l beweisend für eine Erkrankung sind. KELLER (57) spricht von pathologischen Werten bei einer Erhöhung auf über 50 mäq/l. Er bezieht sich aber ebenso wie HUNGERLAND (49), KLINKE (60) und BAUMGARTNER (11) auf die Angaben von DI SANT'AGNESE und Mitarbeiter (94, 96), nach denen für Chlor und Natrium eine verschiedene untere pathologische Grenze anzunehmen ist und schreibt dazu: "Natriumkonzentrationen über 80 mäq/l und Chlorkonzentrationen über 60 mäq/l gelten als beweisend für das Bestehen einer cystischen Pankreasfibrose."

Die von DI SANT' AGNESE (94, 96) veröffentlichten Werte sehen für Chlor einen Normalbereich von 4 bis 80 mäq/l mit einem Mittelwert von 32 vor und geben den Normalbereich für Natrium mit 10 bis 120 mäq/l mit einem Mittelwert von 59 an. DI SANT'AGNESE und Mitarbeiter schreiben, daß man aber nur bei einigen wenigen gesunden Personen Elektrolytwerte über 60 mäq/l für Chlor und über 80 mäq/l für Natrium gefunden hat. Die pathologischen Werte beim Vorliegen einer cystischen Pankreasfibrose betragen nach ihrer Angabe für Chlor 60 bis 160 mäq/l (Mittelwert 106) und für Natrium 80 bis 190 mäq/l (Mittelwert 133).

KULCZYCKI (70) fand bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose einen durchschnittlichen Chlorionengehalt von 111 mäq/l und bei gesunden Kindern durchschnittlich 27 mäq/l, was etwa den Angaben von DI SANT'AGNESE entspricht. KULCZYCKI teilte dazu ferner mit, daß bei Erkrankten meist

über 70 mäq/l Chlor im Schweiß ermittelt wurde, wogegen der Chlorionengehalt bei Gesunden meist unter 40 mäq/l lag. Da von Natrium und von Chlor gleich hohe Ergebnisse gefunden wurden, setzte KULCZYCKI für beide Elektrolyte die obere Grenze der Normalwerte auf 60 mäq/l fest.

MAUER und WEST (81) erreichten bei gesunden Kindern nur Chlorionenwerte unter 50 mäq/l. Dagegen zeigten die erkrankten Patienten eine Konzentration von 90 bis 160 mäq/l.

ANDERSON und FREEMAN (4) nannten als obere Grenze der Norm für Kinder unter 15 Jahren einen Natriumgehalt von 60 mäq/l. Bei vielen Adoleszenten und Erwachsenen fanden sie in ihren Untersuchungen Natriumwerte oberhalb dieser Grenze.

FANCONI (28) konnte beim Vorliegen von Pankreasfibrose für Natrium 50 bis 120 mäq/l und für Chlor 40 bis 120 mäq/l ermitteln. Er wies darauf hin, daß seine mit der Pilocarpin-Iontophorese-Methode gefundenen Werte etwas tiefer lägen als die von anderen Autoren mit Hilfe der Ganzschwitzmethode festgestellten. Die normalen Werte gibt FANCONI für beide Elektrolyte mit 2 bis 30 mäq/l an.

Etwas höhere Normalwerte nennt CONN (23). Er schreibt, daß bei gesunden Personen die Werte für Natrium und für Chlor einen Spielraum von 15 bis 60 mäq/l hätten, deren durchschnittlicher Wert bei 42 mäq/l zu finden sei.

MC KENDRICK (82) schloß aus seinen Untersuchungen, für die er die Pilocarpin-Methode benutzte, daß die Natriumkonzentration bei gesunden Kindern stets unter 60 mäq/l liegt und daß der durchschnittliche Wert mit 22 bis 27 mäq/l angegeben werden kann. Allerdings fand er bereits in der Gruppe der jugendlichen Personen im Alter zwischen 15 und 19 Jahren eine altersbedingte Steigerung mit einem Mittelwert von 44 mäq/l. Von 100 Kindern, die an cystischer Pankreasfibrose litten, hatten 98 % Natriumwerte im Schweiß von über 50 mäq/l und über 95 % der Kinder zeigten Werte über 70 mäq/l.

Einen noch tieferen Wert der physiologischen Natriumkonzentration geben LOBECK und HUEBNER (78) für gesunde Kinder unter 11 Jahren an. Sie fanden bei diesen Kindern stets einen Natriumgehalt unter 20 mäq/l.

Mit diesem Bericht steht die Angabe von BOHN, KOCH und Mitarbeitern (19) in ziemlicher Übereinstimmung, die auf den besonders niedrigen Natriumgehalt im Schweiß bei Kindern im Alter zwischen 1 und 8 Jahren hinwiesen. Von 100 untersuchten Kindern dieser Altersgruppe hatte die Mehrzahl 10 bis 20 mäq/l, und nur bei einzelnen Probanden fanden sich Werte bis höchstens 30 mäq/l. In einer Gruppe von Schülern im Alter von 15 bis 18 Jahren zeigte sich in Übereinstimmung mit den oben angeführten Untersuchungen von MC KENDRICK eine deutliche Zunahme der Natriumwerte, die in dieser Altersgruppe 30 bis 50 mäq/l betrugen.

Niedrigere Schweißelektrolytwerte gibt auch ZELLMER (114) in einer neueren Arbeit an. Mit der Pilocarpin-Iontophorese stellte er bei 110 klinisch gesunden Kindern einen Mittelwert von 18 mäq/l für Natrium und von 17 mäq/l für Chlor fest. Der Schwankungsbereich lag zwischen 4,2 mäq/l als niedrigstem Wert und 39,0 mäq/l als dem höchsten Wert. Er gab daher den Normalbereich für das Kind mit 4 bis 40 mäq/l an. Bei einigen Fällen mit gesicherter Mucoviscidosis ergab sich ein pathologischer Bereich von 50 bis 180 mäq/l, wobei der Mittelwert beider Elektrolyte bei etwa 90 mäq/l lag.

Wesentlich niedrigere Werte als manche andere Autoren fanden auch OCKLITZ und MACH (87), die für gesunde Kinder einen durchschnittlichen Natrium- und Chlorgehalt von etwa 17 mäq/l angeben. Die Schwankungsbreite ergab in ihren Untersuchungen 5,2 bis 40 mäq/l. Sie sind auf Grund ihrer Ergebnisse der Ansicht, daß kranke Säuglinge und Kleinkinder, die nicht an cystischer Pankreasfibrose, sondern an den verschiedensten anderen Erkrankungen des Kleinkindesalters leiden, im allgemeinen einen etwas erhöhten Chlo-

ridgehalt im Schweiß aufweisen. Die kranken Kinder zeigten einen durchschnittlichen Wert von 24,5 mäq/l gegenüber nur 17,7 mäq/l bei völlig gesunden Probanden. Die Verfasser geben an, daß ihre Werte im Vergleich zu den von anderen Autoren gefundenen deutlich niedriger lägen, was sie darauf zurückführen , daß die Hälfte ihrer Probanden völlig gesund gewesen ist. Dagegen hätten die meisten der anderen Autoren die Normalwerte an Patienten ihrer Klinik bestimmt, die nach den Erfahrungen von OCKLITZ und MACH als kranke Personen einen etwas höheren Chloridgehalt im Schweiß zeigen. Die Verfasser sehen als übliche obere Grenze den Wert von 20 mäq/l für das völlig gesunde Kind und den Wert von 40 mäq/l für ein krankes Kind an. Die oberste Grenze der Norm läge bei 60 mäq/l, die von einem an cystischer Pankreasfibrose nicht erkrankten Kind in keinem Falle überschritten werde.

Die unterschiedlichen Angaben der einzelnen Autoren zu den normalen Werten sowie zu den ermittelten pathologischen Konzentrationen lassen sich eventuell auf die unterschiedliche Technik in der Schweißgewinnung zurückführen. Dazu kommt, daß sich die verschiedenen Verfasser bei der Bestimmung der Elektrolyte nicht der gleichen Methode zur Analyse bedienten. Wenn man dazu noch die vielfältigen und weiter oben besprochenen Fehlermöglichkeiten betrachtet sowie die methodischen Unzulänglichkeiten der heute bekannten Verfahren zur Schweißgewinnung und die unterschiedliche Handhabung der Geräte in den einzelnen Laboratorien und Krankenhäusern bedenkt, werden die Abweichungen in den Untersuchungsergebnissen der aufgeführten Autoren durchaus verständlich.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht jedoch hervor, daß bei der cystischen Pankreasfibrose des Kindes die obere Grenze der normalen Werte für Natrium und Chlor bei 50 bis 80 mäq/l angesetzt werden kann, wobei zu beachten ist, daß die physiologische Natriumkonzentration

eventuell etwas höher liegt als die Chlorkonzentration. Bei Kindern unter 10 Jahren sollte man bei der Einschätzung der gefundenen Werte die Untersuchungsergebnisse derjenigen Autoren berücksichtigen, die auf die besonders niedrige physiologische Elektrolytkonzentration im Schweiß gesunder Kinder dieser Altersgruppe hinweisen.

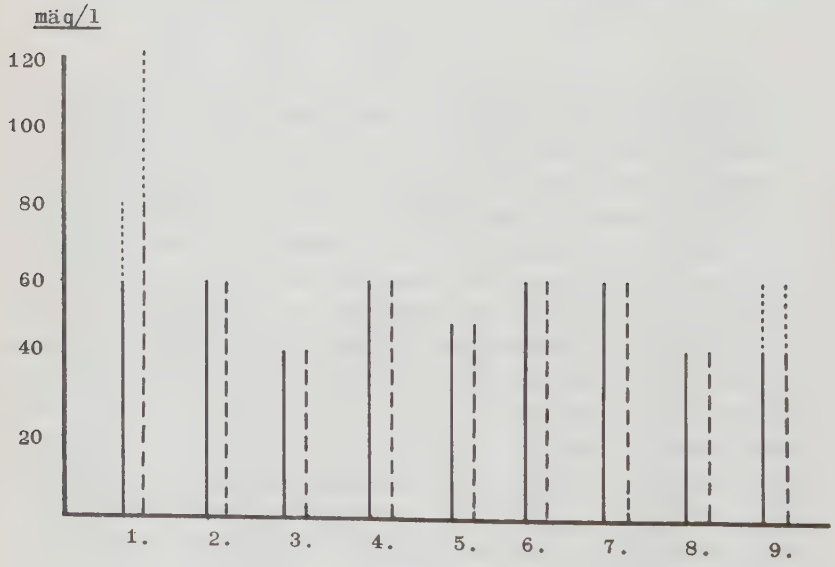
Bei einer manifesten Erkrankung dürften sich jedoch in der Praxis auch bei jüngeren Kindern kaum Schwierigkeiten ergeben, da in solchem Falle die Schweißelektrolyte weit über den Normbereich erhöht sind.

Tabelle I

Die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte beim Kind

Darstellung der oberen Werte, die von einem gesunden Kind in keinem Falle überschritten werden sollen.

Chlor: ———— nur in vereinzelten
Natrium: – – – – – Fällen gefunden: ·····



Nach den Autoren:

1. DI SANT'AGNESE u. Mitarb.
2. KULCZYCKI u. Mitarb.
3. FANCONI
4. CONN
5. MAUER u. WEST
6. MC KENDRICK
7. ANDERSON u. FREEMAN
8. ZELLMER
9. OCKLITZ u. MACH

Die obere Grenze der Normalwerte beim Erwachsenen

Während die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte bei der cystischen Pankreasfibrose im Kindesalter recht genau definiert ist, gehen die Ansichten über physiologische und pathologische Werte beim Erwachsenen weit auseinander. In besonderer Weise wird das Problem der Heterozygotie in Verbindung mit erhöhten Schweißelektrolytwerten, worüber weiter unten an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet wird, lebhaft diskutiert, wobei immer wieder die Frage auftaucht, ob die cystische Pankreasfibrose des Kindes mit der Mucoviscidosis des Erwachsenen identisch ist.

VINK (110) schrieb im Jahre 1957, daß nach allen bisherigen Untersuchungen die Schweißanalysen für Kinder und Erwachsene in gleichem Maße Gültigkeit hätten. Er berichtete, daß DI SANT'AGNESE den Natrium- und Chlorgehalt bei 16 Erwachsenen im Alter von 35 bis 62 Jahren im normalen Bereich von Kindern fand. Diese Ergebnisse konnte VINK an 19 Erwachsenen zwischen 15 und 40 Jahren bestätigen.

DI SANT' AGNESE (93) teilte mit, daß er bei normalen Erwachsenen zwischen 21 und 80 Jahren nie mehr als 50 mäq/l Chlorionen im Schweiß gefunden hätte und daß sogar die Werte meist noch darunter lagen. Er konnte also, wie vorhin schon im Zusammenhang mit der Frage einer Abhängigkeit der Schweißelektrolyte vom Lebensalter erwähnt wurde, keine physiologisch erhöhten Werte beim Erwachsenen feststellen und übernahm daher die beim Kind relativ genau definierte Grenze der oberen Norm auch für den Erwachsenen.

ISRAEL und Mitarbeiter (51,52)untersuchten den Chlorionengenalt im Schweiß von Erwachsenen und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie DI SANT' AGNESE. Unter Berufung auf die Identität der Resultate meinten sie , den Grenzwert für Chlor auf 50 mäq/l festlegen zu können.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) bezweifelten zu den Ergebnissen

ISRAELS und Mitarbeiter, ob die "sehr kleine Zahl der französichen Autoren überhaupt berechtigte Schlußfolgerungen erlaube" und wiesen darauf hin, daß andere Autoren viel höhere Werte gefunden hätten. Da die Grenzwerte beim Erwachsenen noch nicht völlig geklärt seien, meinten HUHNSTOCK und SCHWARZ , könne man nicht die bei Kindern als pathologisch geltenden Werte mit den Werten von Erwachsenen vergleichen.

Auch WOOD und Mitarbeiter (113) konnten bei 50 erwachsenen Personen, die frei von allen Mucoviscidosis - Symptomen waren, keine Chlorionenwerte über 50 mäq/l nachweisen.

MC KENDRICK (82) dagegen, der einen physiologischen stufenweisen Anstieg der Schweißelektrolyte vom Kindesalter an bis ins hohe Lebensalter feststellte, konnte über höhere Ergebnisse berichten. Er fand bei relativ alten Personen einen Mittelwert von etwa 55 mäq/l für Natrium, was bedeutet, daß zahlreiche Testresultate von gesunden Erwachsenen bereits in den für das Kind pathologischen Bereich der Schweißelektrolyte gefallen waren. Der Verfasser sprach von "großen Variationen" bei seinen Ergebnissen.

SIEGENTHALER und Mitarbeiter (107) äußerten sich nach eigenen Untersuchungen in ähnlicher Weise. Sie betonten, daß man die starken physiologischen Variationen beim Erwachsenen berücksichtigen müsse.

LOBECK und HUEBNER (78) fanden zwar meist für Erwachsene eine Natriumkonzentration bis 45 mäq/l, stellten jedoch ähnlich wie MC KENDRICK fest, daß 29 % der erwachsenen Kontrollpersonen Elektrolytwerte hatten, die innerhalb des Bereiches der cystischen Pankreasfibrose bei Kindern lagen.

COATES und BRINKMAN (22) ermittelten bei 35 gesunden Personen einen durchschnittlichen Chloridgehalt von nur 35,7 $\pm$ 17,5 mäq/l, warnten aber vor voreiligen Folgerungen bei höheren Resultaten, da die Grenze der Normalwerte für den

Erwachsenen nicht klar bestimmt sei.

KOCH (63) konnte bei der Bestimmung der Schweißelektrolytwerte bei 88 Patienten in keinem Fall eine Natriumkonzentration von über 70 mäq/l und eine Chlorkonzentration über 60 mäq/l ermitteln. Keiner dieser Patienten hatte eine Erkrankung, die man mit der Erwachsenen-Mucoviscidosis in Einklang bringen konnte.

In einer anderen Untersuchung von 32 gesunden Studenten und 1 200 Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen, von denen solche wiederum ausgenommen waren, die als Krankheitsbild der Erwachsenen-Mucoviscidosis gelten, fanden KOCH und Mitarbeiter (66) die obigen Ergebnisse bestätigt und setzten den Grenzwert für Natrium auf 70 mäq/l und für Chlor auf 60 mäq/l fest.

BOHN und KOCH (16) gaben in einer weiteren Arbeit an, daß die einzelnen Untersuchergruppen je nach den angewandten Methoden die obere Normgrenze für Natrium zwischen 60 und 90 mäq/l und für Chlor zwischen 50 und 60 mäq/l ermittelt hätten.

KARLISH und TARNOKY (56) betrachteten bei ihren Untersuchungen Erwachsener als obere Grenze für Chlor den Wert von 65 mäq/l und für Natrium den von 80 mäq/l. Abnorm hohe Werte, die sie als pathologisch bezeichneten, lagen für Chlor zwischen 66 und 99 mäq/l und für Natrium zwischen 83 und 134 mäq/l.

PETERSON (88) fand bei 96 gesunden Personen, die sämtlich frei von Pankreasfibrose-Symptomen waren, Chlorkonzentrationen im Schweiß bis 70 mäq/l. Für Natrium konnte er Konzentrationen bis 78,6 mäq/l ermitteln. Die von KARLISH und TARNOKY und PETERSON bestimmten Normalwerte liegen damit sowohl für Chlor als auch für Natrium über der von KOCH und Mitarbeitern genannten oberen Normalgrenze. Sie liegen weit über dem von DI SANT'AGNESE, ISRAEL, WOOD und LOBECK angegebenen Grenzwert von 45 bis 50 mäq/l.

HALLER und Mitarbeiter (41) sind der Ansicht, daß die oberen normalen Werte für Natrium und Chlor zwar bekannt seien, daß aber andererseits die physiologischen Variationen bei Erwachsenen sehr groß wären, wodurch es unmöglich erscheine, die obere Grenze exakt festzulegen.

Von besonderem Interesse dürften neuere Untersuchungen von FÖLSCH und DREWS (30) sein, die erst im Herbst 1963 veröffentlicht worden sind. Die Verfasser, die sich durch eigene Beobachtungen mit dem Problem vertraut machen wollten, untersuchten zwar nur eine kleinere Gruppe von Personen, doch sind ihre Ergebnisse äußerst aufschlußreich. Sie verglichen eine Gruppe von 50 stationär behandelten Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen im Alter von 19 bis 76 Jahren mit einer Gruppe von 20 Diabetikern, über welche weiter unten noch näher berichtet werden wird. Bei den 50 stationär behandelten Patienten mit Erkrankungen verschiedenster Art fanden sich Natriumwerte zwischen 1,3 und 96,7 mäq/l (Mittelwert 45) und Chlorionenwerte zwischen 1,68 und 94,1 mäq/l (Mittelwert 40,9). Die Verfasser glauben nicht, daß man die Grenze zwischen normalen und pathologischen Schweißelektrolytwerten nach BOHN, KOCH und Mitarbeitern bei 60 mäq/l ziehen kann. Sie fanden mehrere Fälle mit Werten über dieser von ihnen infrage gestellten Grenze, und die betreffenden Erkrankungen (Ikterus iuvenilis, Cushing-Syndrom, Thrombophlebitis, Cholecystitis) lassen sich nicht mit einer cystischen Pankreasfibrose bzw. Mucoviscidosis des Erwachsenen in Einklang bringen. Die errechneten Standardabweichungen betrugen für Natrium 26,6 mäq/l und für Chlor 22,3 mäq/l. Diese Untersuchungen von FÖLSCH und DREWS lassen also noch höhere Normalwerte vermuten als sie schon von anderen Autoren in kritischen Studien zu der fraglichen Grenze der oberen Norm zum Ausdruck gebracht worden sind.

Als Resumé dieses Problems kann man vielleicht eine Stellungnahme DUBACHS zu den von BOHN, KOCH und Mitarbeitern

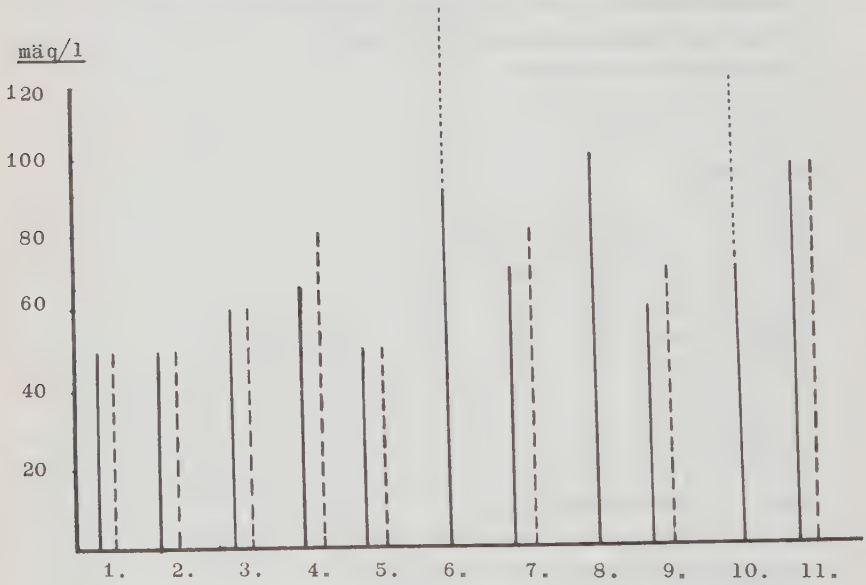
genannten Normalwerten gelten lassen. DUBACH (26) gibt zu bedenken, daß bis jetzt nur sehr wenige Arbeiten erschienen sind, die sich mit einer Bestimmung der normalen Schweißelektrolytwerte bei Erwachsenen in bezug auf die verschiedenen Altersgruppen befaßt haben. DUBACH weist darauf hin, daß nach den heutigen Kenntnissen der Normalbereich der Elektrolytwerte beim Erwachsenen etwa zwei- bis dreimal so groß sei wie beim Kind. Bevor man sich auf genaue Grenzwerte festlegen könne, müsse das Wissen in der Physiologie der Schweißsekretion verbessert werden, und es seien weiterhin auch noch vermehrte Kenntnisse des Grunddefektes der Schweißsekretion bei dieser Erkrankung abzuwarten.

Tabelle II

Die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte beim Erwachsenen

Darstellung der höchsten Werte, die bei gesunden Personen ermittelt worden sind.

Chlor: ————— nur in vereinzelten
Natrium: – – – – – – Fällen gefunden: -------



Nach den Autoren:

1. DI SANT' AGNESE
2. VINK
3. CONN
4. KARLISH u. TARNOKY
5. ISRAEL u. DEBRIS
6. MC KENDRICK
7. PETERSON
8. LOBECK u. HUEBNER
9. KOCH u. Mitarb.
10. COATES u. BRINKMAN
11. FÖLSCH u. DREWS

VIII. Die umstrittene Schweißelektrolyterhöhung bei der Mucoviscidosis des Erwachsenen

Wie schon eingangs erwähnt, findet sich beim Vorliegen einer Homozygotie bereits beim Kind das Vollbild der cystischen Pankreasfibrose als manifeste Erkrankung, die seit langem gut bekannt ist. Etwa seit 1959 wird die Frage lebhaft diskutiert, ob diese Erkrankung auch bei Erwachsenen in einer Teilmanifestation mit sogenannten Schwachzeichen auftreten kann, und von einigen Autoren werden in solchen erkrankten Erwachsenen heterozygote Erbträger vermutet. Im Gegensatz zur kindlichen cystischen Pankreasfibrose wird die Erkrankung im späteren Lebensalter bei Erwachsenen meist als Mucoviscidosis bezeichnet. Heterozygote Erbträger werden vor allem unter den Lungenerkrankungen wie Bronchitiden, Bronchiektasien, Asthma und Emphysem sowie bei Diabetes mellitus und bei peptischem Ulcus vermutet. Zahlreiche Autoren haben sich mit dieser Frage beschäftigt, und es wurden in der Literatur recht gegensätzliche Auffassungen veröffentlicht. Die meisten Autoren stützen sich bei einer zustimmenden Ansicht auf erhöhte Schweißelektrolytwerte, die sie bei Patienten der genannten Krankheitsgruppen fanden. Familienuntersuchungen sollen in vielen Fällen den Zusammenhang mit der kindlichen Form dieser Erbkrankheit verdeutlicht haben. Die Ansichten über die Identität der cystischen Pankreasfibrose beim Kind und der Mucoviscidosis beim Erwachsenen gehen weit auseinander, und die veröffentlichten Arbeiten ergaben teilweise sehr gegensätzliche Ergebnisse. Im folgenden sollen die Resultate der Arbeiten verschiedener Autoren zur Frage des Vorliegens einer Heterozygotie bei bestimmten Erkrankungen im Erwachsenenalter im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Schweißelektrolyte wiedergegeben werden. Es darf dabei im voraus nochmals an die bisher besprochenen Probleme der möglichen Fehlerquellen und eventuellen Fehleinschätzungen erinnert werden, die bei der Erfassung und Bestimmung

der Schweißelektrolyte sowohl bei den quantitativen als auch bei den qualitativen Methoden unterlaufen können.

Die Ansichten über chronische Lungenerkrankungen als Ausdruck einer Mucoviscidosis

KOCH und Mitarbeiter (66) veröffentlichten 1960 eine Arbeit über die "erbliche Mucoviscidosis des Erwachsenen als unerwartet häufige Ursache chronischer Bronchialleiden und ihrer Folgen". Sie konnten bei Patienten, die nur leicht an chronischen Bronchialkrankheiten litten, in 40 bis 50 % eine Erhöhung der Schweißelektrolytwerte feststellen. Unter den Patienten mit beidseitigen zylindrischen Bronchiektasien erhielten sie in 50 % und unter den Patienten mit chronischer, teils deformierender Bronchitis in 25 % der Fälle erhöhte Werte. KOCH und Mitarbeiter verweisen besonders auf die Tatsache, daß bei chronischer Bronchitis und Bronchiektasie infolge einer anderen Genese, wie zum Beispiel Tuberkulose, keine erhöhten Schweißelektrolyte gefunden worden seien, was die Theorie einer Erwachsenen-Mucoviscidosis unterstütze.

PETERSON (88) untersuchte die Schweißelektrolytwerte von 25 Patienten mit zylindrischen Bronchiektasien und stellte bei 6 dieser Patienten Chlorwerte zwischen 69 und 79 mäq/l fest, die er unter Zugrundelegung der von ihm ermittelten oberen Normalgrenze bei 70 mäq/l als erhöht bezeichnete. Der Verfasser berichtet weiterhin über 6 Patienten mit sicherer cystischer Pankreasfibrose, die stets Chlorionenwerte über 75 mäq/l hatten. Eine andere Untersuchung von 262 erwachsenen Personen ergab in 14 Fällen positive Testresultate. Von diesen 14 Personen mit erhöhten Elektrolytwerten litten 10 an chronischen endobronchialen Erkrankungen. Unter den restlichen 4 Personen befand sich ein Fall eines allergischen Bronchialasthmas, 2 Fälle von peptischen Ulcera, und eine Person war an

chronischer Pankreatitis erkrankt. Über die Beziehung einer Erkrankung an peptischem Ulcus und dem Vorhandensein erhöhter Schweißelektrolyte wird im nächsten Abschnitt noch näher berichtet werden. PETERSON mißt dem Schweißtest zur Erkennung einer Erwachsenen-Mucoviscidosis große Bedeutung bei.

Auch KARLISH und TARNOKY (56) fanden im Schweiß mancher Patienten, die an chronischer Bronchitis, Asthma, Emphysem oder Bronchiektasie litten, über den Grenzwert erhöhte Elektrolyte, die für Chlor 66 bis 99 mäq/l und für Natrium 83 bis 134 mäq/l betrugen.

8 Patienten zeigten unter 93 Patienten mit chronischer Emphysembronchitis ohne Bronchiektasen bei einer Untersuchung durch HÜBNER (46) mit dem SHWACHMAN-GAHM-Test ein positives Resultat. Von 9 Patienten mit zylindrischen Bronchiektasien wies nur ein Patient ein positives Ergebnis auf. Diese Befunde liegen weit unter den von KOCH und anderen Autoren veröffentlichten Zahlen. HÜBNER äußerte, daß sich bei einer quantitativen Bestimmung wahrscheinlich mehr erhöhte Werte ergeben hätten, da man bei der Auswertung der qualitativen Testresultate sehr kritisch gewesen wäre und manches nicht als eindeutig positiv erkennbare Ergebnis als negativ bezeichnet hätte.

BOUCHER und Mitarbeiter (20) sehen beim Vorliegen von Bronchopneumopathien beim Erwachsenen im positiven Schweißtest den sichtbaren Beweis für eine Mucoviscidosis. Auch ließen sich nach Meinung der Verfasser die positiven Ergebnisse des SHWACHMAN-GAHM-TESTES bei erwachsenen Asthmatikern schwer erklären, wenn man nicht die Diagnose einer Mucoviscidosis stellen würde.

ISRAEL und DEBRIS (51) fanden unter 75 Fällen mit chronischer Bronchitis in 25 Fällen Chlorionenwerte von über 50 mäq/l, die sie als pathologisch erhöht betrachteten, da sie in eigenen Versuchen die von DI SANT'AGNESE angegebene obere Grenze von 50 mäq/l für Chlorid bestätigen konnten.

WOOD und Mitarbeiter (113) konnten unter 24 Patienten mit Emphysem 5 Patienten mit abnorm hohen Chloridwerten feststellen. Sie äußerten zurückhaltend, daß ihre Beobachtungen andeuten könnten, daß einige Fälle von chronischem obstruktivem pulmonalem Emphysem bei Erwachsenen "formes frustes" der cystischen Pankreasfibrose repräsentieren.

COATES und BRINKMAN (22) vermuteten bei 9 bronchitischen Patienten, die sie aus einer größeren Untersuchungsreihe ermittelten, aufgrund ihrer Chlorionenwerte über 71 mäq/l und ihrer Familienanamnese das Vorliegen einer "partial form" der cystischen Pankreasfibrose.

Auch DI SANT'AGNESE (93) erklärte, daß sich beim Heterozygoten hohe Schweißelektrolytwerte und zum Teil auch chronische Lungenaffektionen finden würden. Unter 24 Erwachsenen mit Emphysem zeigten sich bei 20 % erhöhte Werte. Allerdings wiesen diese Patienten keine sonstigen Symptome einer Mucoviscidosis auf. Zu den Veröffentlichungen des Gießener Arbeitskreises (BOHN, KOCH und Mitarbeiter), die in zahlreichen Publikationen den Gedanken einer Mucoviscidosis beim Erwachsenen sehr nachdrücklich vertreten, bemerkte DI SANT'AGNESE kritisch, daß der Hauptgrund der Annahme einer Beziehung zwischen der cystischen Pankreasfibrose beim Kind und der Erkrankung beim Erwachsenen in der gleichen Erhöhung der Schweißelektrolyte liege. Es würden aber viele andere Symptome des Syndroms fehlen und daher wären weitere Studien notwendig, bevor eine endgültige Aussage getroffen werden könne.

Bei einer Testreihe mit dem qualitativen Handabdrucktest nach KNIGHTS fand DUBACH (25) bei den Patientengruppen, deren Erkrankung eventuell als nicht erkannte Mucoviscidosis gelten konnte, wesentlich weniger Fälle mit erhöhten Elektrolytwerten als KOCH angegeben hatte. In der Gruppe der chronischen Bronchitiden konnte er nur bei 4 von 37 Patienten ein positives Resultat ermitteln. BOHN und KOCH (16) bemängelten in einer Stellungnahme zu den Er-

gebnissen DUBACHS, daß er infolge methodischer Unzulänglichkeiten der KNIGHTS-Methode eine zu hohe Normalgrenze angesetzt hätte.

MUIR und Mitarbeiter (86) erhielten bei der Untersuchung mit dem KNIGHTS-Test bei 100 Patienten mit chronischer Bronchitis im Gegensatz zu ihren Ergebnissen bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose keine dreifach-positiven (+++) Resultate. Bei 33 Patienten zeigte sich ein zweifach-positives Testresultat (++), deren Schweißanalyse jedoch in keinem Falle einen Chlorwert von über 70 mäq/l ergab. Ihre Befunde zeigten, schreiben MUIR und Mitarbeiter, daß die chronische Bronchitis wahrscheinlich nicht als forme fruste der Mucoviscidosis bei heterozygoten Erbträgern gelten kann.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) berichten über eine persönliche Mitteilung ANDERSONS, nach der die Verfasserin bei einer Gruppe Erwachsener mit chronischen Bronchialleiden im Vergleich zu einer Gruppe Gesunder und einer dritten Gruppe von Personen mit den verschiedensten Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede der Schweißelektrolytwerte feststellen konnte-.

In ähnlicher Weise äußert sich auch MC KENDRICK (82), der bei Bronchitis-Patienten keine ungewöhnlich hohen Werte fand. Er hält es für unwahrscheinlich, daß die Heterozygotie mit einer Erhöhung der Schweißelektrolytwerte verbunden ist.

HALLER (40) teilt mit, daß er keine Unterschiede in der Konzentration der Schweißelektrolyte zwischen normalen Personen und Patienten mit chronischer Bronchitis gleichen Alters finden konnte.

Aus den vorstehend angeführten Arbeiten läßt sich unschwer entnehmen, daß es die so völlig unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse nicht erlauben, aus der vorliegenden

Literatur bestimmte Tatsachen zu formulieren. Weder die Frage einer Erhöhung der Schweißelektrolyte bei bestimmten Lungenerkrankungen noch das Problem eines Zusammenhangs zwischen diesen Erkrankungen beim Erwachsenen und der kindlichen Pankreasfibrose werden von den Autoren auch nur annähernd einheitlich beurteilt.

Die Ansichten über Ulcus pepticum als Ausdruck einer Mucoviscidosis

Zur Frage der Syntropie zwischen Erwachsenen-Mucoviscidosis und peptischem Ulcus finden sich in ähnlicher Weise gegensätzliche Untersuchungsergebnisse.

KOCH (63) konnte bei der Hälfte von 41 Klinikkranken mit Mucoviscidosis, deren Diagnose durch das Bestehen von Mucoviscidosis in ihrer Verwandtschaft als gesichert betrachtet worden war, röntgenologisch peptische Ulcera nachweisen.

Zwei von drei verstorbenen Mucoviscidosis-Kranken hatten zu Lebzeiten ein Ulcus duodeni, das bei der Obduktion als Schleimhautnarbe im Bulbus erkennbar war. KOCH weist darauf hin, daß auch jeder zweite Ulcuskranke eines oder mehrere Kardinalsymptome der Mucoviscidosis aufwies. Aus seinen Untersuchungen, bei denen sowohl die Schweißelektrolyte als auch die Pankreasfermente bestimmt worden waren, schloß KOCH, daß die Ulcusfrequenz bei Patienten mit Mucoviscidosis etwa zehnmal höher sei als in der normalen Bevölkerung.

In einem anderen Bericht von BOHN und KOCH (15) werden 43 Ulcus-Patienten erwähnt, von denen 20 Patienten Symptome der Mucoviscidosis boten. Andererseits konnte auch bei 32 Mucoviscidosis-Patienten, deren Diagnose die Verfasser durch die Familienanamnese als gesichert betrachteten, in 15 Fällen ein Ulcus ventriculi oder duodeni diagnostiziert werden.

PETERSON (88) fand - wie schon weiter oben im Zusammenhang mit den Lungenerkrankungen berichtet worden war - unter den 14 Patienten mit erhöhten Schweißelektrolytwerten 2 Patienten mit peptischen Ulcera.

Mit Hilfe des SHWACHMAN-GAHM-Fingerbeerentestes ermittelte HÜBNER (46) unter 27 Patienten mit rezidivierenden Magen- und Duodenalgeschwüren 5 positive Testresultate. Wie schon vorhin zur Untersuchung von Bronchitikern angeführt, hält

HÜBNER es angesichts der doppelten und dreifachen Resultate anderer Autoren für möglich, daß bei einer quantitativen Bestimmung der Schweißelektrolytwerte größere Zahlen von Ulcus-Patienten mit diesem Symptom der Mucoviscidosis gefunden worden wären.

LEPORE (77) berichtet, daß bei der postmortalen Untersuchung von Patienten mit cystischer Pankreasfibrose, die alle über 10 Jahre alt geworden waren, nach einer Angabe von ANDERSEN (2) in 4 Fällen von 9 Erkrankten ein peptisches Ulcus diagnostiziert werden konnte. Dagegen wird über einen Bericht von BODIAN (14) vermerkt, daß in 62 Autopsiefällen jeder Hinweis auf peptische Ulcera gefehlt habe. Allerdings betone der Autor, daß keines der untersuchten Kinder über 10 Jahre alt geworden wäre und daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um Kleinkinder gehandelt habe.

DUBACH (25) konnte unter 15 Ulcusleidenden, bei denen es sich um frische peptische Ulcera handelte, kein einziges positives Schweißtestresultat mit der KNIGHTS-Methode finden, bei der er allerdings nur dreifach (+++) und vierfach-positive (++++) Resultate als pathologisch wertete.

Bei Patienten, die an chronischer Bronchitis, zylindrischen Bronchiektasien oder peribronchitischen Lungeninfiltrationen litten, Krankheitsbilder, die unter Umständen als Mucoviscidosis-Symptome aufgefaßt werden können, fanden KOCH und Mitarbeiter (66) in 20 bis 30 % zusätzlich Ulcera duodeni.

Der Hinweis auf diese Übereinstimmung könnte jedoch durch eine Arbeit von LATTS und Mitarbeitern (75) entkräftet werden, die bei Lungenemphysem häufig auch peptische Ulcera nachweisen konnten, ohne daß eine Mucoviscidosis vorlag.

In gleicher Weise berichteten FAINER und HALSTEDT (27) über das Auftreten von peptischen Ulcera bei Lebercirrhose,

die bekanntlich in der Folge einer cystischen Pankreasfibrose auftreten kann. Bei ihren Fällen war jedoch eine cystische Pankreasfibrose auszuschließen.

LEPORE (77) kritisiert in einer neueren Arbeit hart die Untersuchungen von KOCH und Mitarbeitern, die den Schweißtest in der Diagnostik bei Erwachsenen überbewerten würden. Vielleicht, so meint LEPORE, befinden sich noch viele der von KOCH und Mitarbeitern als pathologisch angesehenen Schweißelektrolytwerte innerhalb der Norm. Der Verfasser wirft KOCH und Mitarbeitern weiterhin vor, daß sie für das Vorkommen von peptischem Ulcus in der Normalbevölkerung einen zu niedrigen Wert angenommen hätten. Statt des von ihnen zugrunde gelegten Wertes von 1 bis 2 % sei das tatsächliche Vorkommen vom peptischen Ulcus in der Normalbevölkerung mit 7 bis 10 % anzusetzen. Schon durch diese Korrektur, schreibt LEPORE, würde die Angabe von KOCH und Mitarbeitern, die von einer etwa zehnfach höheren Ulcusfrequenz bei Mucoviscidosis-Kranken sprachen, bedeutend an Wert verlieren.

Wie bereits vorhin die Besprechung der Arbeiten über die Diagnose einer Erwachsenen-Mucoviscidosis bei Lungenerkrankungen unter Zuhilfenahme der Schweißelektrolytbestimmung gezeigt hat, läßt sich auch hier aus den vorliegenden Autorenstimmen keine verbindliche Aussage über die Beziehungen zwischen einer Mucoviscidosis des Erwachsenen und der Ulcus-Krankheit aufgrund erhöhter Schweißelektrolytwerte treffen.

Die Ansichten über Diabetes mellitus als Ausdruck einer Mucoviscidosis

Ob ein Diabetes mellitus als inkomplette Form der Mucoviscidosis bei einem heterozygoten Erbträger auftreten kann, wird analog zu dem in den beiden vorangestellten Abschnitten Ausgeführten umstritten.

KOCH und Mitarbeiter (68) konnten von 37 unausgewählten Diabetes-mellitus-Patienten, deren Leiden bereits vor dem 35. Lebensjahr begonnen hatte, bei zwei Fünftel dieser Patienten erhöhte Natrium- und Chloridwerte im Schweiß feststellen. Zugleich fanden sich auch Aktivitätsverminderungen der Carboxypeptidase im fraktioniert untersuchten Duodenalsaft. Umgekehrt wiesen Kranke mit normalem Fermentgehalt häufiger normale Werte im Schweiß auf.

Auf einem Kongreß trugen KOCH und Mitarbeiter (65) vor, daß sich unter 103 jugendlichen Diabetikern bei über der Hälfte der Kranken Mucoviscidosis-Symptome fanden. Zwei Fünftel dieser Diabetiker zeigten erhöhte Schweißelektrolytwerte. Auf einen Einwand in der Diskussion durch BARTELHEIMER (8), der aufgrund anderer Berichte die hohe Zahl der bei kindlichen Diabetikern beobachteten Mucoviscidosis-Symptome anzweifelte, räumte KOCH ein, daß für die Häufigkeit der Mucoviscidosis-Symptome die Zusammensetzung des Krankengutes entscheidend sein könnte, das bei seinen Untersuchungen überwiegend aus schlecht einstellbaren Diabetikern bestanden hat.

ISRAEL und Mitarbeiter (52), die ihren Untersuchungen eine obere Normalgrenze von 50 mäq/l zugrunde gelegt hatten, fanden bei 13 unter 26 Diabetikern Chlorionenwerte zwischen 52 und 104 mäq/l. Sie schlossen aus ihren Untersuchungen, daß die Mucoviscidosis für das Auftreten von Diabetes mellitus im Erwachsenenalter in einer gewissen Anzahl von Fällen verantwortlich ist. Ein heterozygoter Erb-

träger, so gaben die Verfasser an, wäre demnach vor einer solchen Komplikation nicht geschützt.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) unterzogen 250 Diabetiker dem SIWACHMAN-GAMM-Fingerabdrucktest. Bei einem ersten Test vor der Händereinigung fanden sich bei 96 dieser diabetischen Patienten positive Ergebnisse. Nach einem gründlichen Waschen der Hände und einer anschließenden Wartezeit von 20 Minuten zeigten nur noch 9 (3,6 %) von jenen 250 Diabetikern erhöhte Werte, wie sie bei der Erwachsenen-Mucoviscidosis gefordert werden. Es war aber bei allen diesen 9 Patienten in keinem Falle möglich, aufgrund der Anamnese und des klinischen Befundes eine solche Diagnose zu stellen. Die Verfasser zweifeln daher an, daß es in jedem Falle möglich ist, lediglich durch eine Untersuchung der Schweißelektrolytwerte eine Mucoviscidosis zu diagnostizieren.

In einer weiteren Veröffentlichung stellten ISRAEL und Mitarbeiter (53) fest, daß sie im Gegensatz zu den Untersuchungen durch HUHNSTOCK und SCHWARZ bei ihren Diabetikerpatienten in 60 % der Fälle erhöhte Schweißelektrolytwerte festgestellt hätten. Sie bedienten sich zur Schweißprovokation einer Methode der Injektion eines Parasympathicomimeticums.

Im Gegensatz zu den bis jetzt genannten Autoren betonte DUBACH (25) zu den Ergebnissen seiner Untersuchungen mit der qualitativen Methode nach KNIGHTS, der von BOHN und KOCH (16) methodische Unzulänglichkeiten vorgeworfen worden waren, das völlige Fehlen pathologischer Testresultate bei 60 Diabetikern.

Auch HALLER (40) gab bekannt, daß er und seine Mitarbeiter keinen Unterschied der Schweißelektrolytkonzentration zwischen erwachsenen normalen Personen und Diabetikern des gleichen Alters feststellen konnten.

FÖLSCH und DREWS (30) verglichen eine Gruppe von 50 stationär behandelten Patienten im Alter zwischen 19 und 76 Jahren, die an den verschiedensten Krankheiten litten, mit einer Gruppe von 20 Diabetikern. Die letztere Gruppe zeigte zwar prozentual mehr Fälle über der von KOCH genannten oberen Grenze von 60 mäq/l für Natriumionen, was die Verfasser jedoch für die Diagnose als wertlos betrachten, da nach ihren weiter oben schon besprochenen Untersuchungen bei den verschiedensten Erkrankungen die Elektrolytwerte in diesen Bereich fallen können. Sie wiesen darauf hin, daß sich die Normalbereiche der beiden gegenübergestellten Gruppen nach ihren errechneten Standardabweichungen wesentlich überschneiden. Die von FÖLSCH und DREWS gefundenen oberen Werte liegen für die Gruppe der Diabetiker sowie für die Gruppe der anderen Patienten praktisch gleich. Eine signifikante Erhöhung war nur bei einer Diabetikerin zu beobachten, die einen Natriumionenwert von 138 mäq/l und einen Chlorionenwert von 104 mäq/l zeigte. Die Verfasser weisen aber darauf hin, daß dieser Patientin zwei Wochen nach der Schweißuntersuchung wegen eines Cushing-Syndroms eine adenomatöse Nebenniere operativ entfernt wurde und daß die erhöhten Werte der Patientin eher mit dieser Krankheit als mit ihrer Zucker-Krankheit oder einer Mucoviscidosis in Zusammenhang stehen könnten.

Zusammenfassend kann über die vorstehenden Berichte gesagt werden, daß die einzelnen Autoren auch zum Problem des Diabetes mellitus als Teilmanifestation der Mucoviscidosis völlig unterschiedlicher Auffassung sind.

Zu den bisher besprochenen Krankheitsbildern gibt SHWACHMAN (101) zu bedenken, daß die Beziehungen zwischen den bei verschiedenen Krankheitsformen beobachteten Schweißelektrolyterhöhungen und der cystischen Pankreasfibrose nicht klar seien und weitere Studien erforderten.

Weitere Erkrankungen mit fraglicher Beziehung zur Mucoviscidosis

Außer den schon genannten Erkrankungen wie Bronchitis, Emphysem und andere Lungenaffektionen, Ulcus pepticum und Diabetes mellitus, bei denen einige Autoren einen Zusammenhang zur Erwachsenen-Mucoviscidosis vermuten oder sich dessen sicher sind, ist über weitere Krankheiten berichtet worden, die sich ebenfalls durch eine Schweißelektrolyterhöhung auszeichnen, die aber im Rahmen dieser Arbeit nur erwähnt werden sollen. Die betreffenden Verfasser haben ebenfalls teilweise eine mögliche Beziehung zur Mucoviscidosis angedeutet.

So hat HSIA (45) bei 123 allergischen Patienten 68 positive Resultate beim SHWACHMAN-GAHM-Test erzielen können, was einen Anteil von 55 % darstellt. Dagegen erhielt er bei 1 000 Kontrollpersonen nur einen positiven Anteil von 13 %. Die quantitative Überprüfung bei über 30 allergischen Patienten ergab, daß deren durchschnittliche Natriumionenkonzentration mit 45,4 $\pm$ 4,2 mäq/l und deren Chlorionenkonzentration mit 28,6 $\pm$ 3,3 mäq/l über den Werten der genannten Vergleichspersonen lag. Diese hatten nur einen Mittelwert von 21,7 $\pm$ 1,9 mäq/l für Natrium und von 19,5 $\pm$ 1,3 mäq/l für Chlorid im Schweiß. Die von HSIA ermittelten Patienten mit erhöhten Elektrolytwerten zeigten aber keine weiteren Zeichen einer Mucoviscidosis. Der Verfasser diskutiert, daß diese Erhöhung eine sekundäre Folge verschiedenster Störungen sein könnte.

STUR und ZIMPRICH (109) untersuchten die Ergebnisse von HSIA und bestätigten seine Befunde. Sie wiesen jedoch darauf hin, daß bei Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter die Natriumwerte im Schweiß zwar höher als normal liegen, daß sie aber nicht die obere Grenze der Norm von 60 mäq/l überschreiten.

HAJOS und KAMARAS (39) stellten mit dem KNIGHTS-Test fest, daß im Asthmaanfall oder im Status asthmaticus bedeutend mehr Patienten positive Testresultate zeigten als bei einem Test innerhalb der anfallsfreien Zeit.

Dagegen berichteten BERNARD und Mitarbeiter (13), daß sie im allgemeinen keine Veränderung der Werte bei Asthmatikern feststellen konnten.

VAN METRE und Mitarbeiter (83) sowie KULCZYCKI und Mitarbeiter (73) geben an, daß die Schweißelektrolytwerte bei Kindern mit Asthma bronchiale normal wären, wenn sie nicht gleichzeitig zusätzlich an cystischer Pankreasfibrose litten. Diese Angabe deckt sich mit dem vorhin angeführten Hinweis STURS und ZIMPRICHS.

Unter 53 Patienten mit Dysregulationen des autonomen Nervensystems fand DUBACH (25) überraschenderweise 5 Patienten im Alter zwischen 17 und 39 Jahren, die ein positives Schweißtestergebnis zeigten. Weiterhin ergab ein Fall von chronischer Bleivergiftung ein positives Resultat.

OCKLITZ und MACH (87) berichten über erhöhte Schweißelektrolytwerte im Kindesalter bei Pneumonie, grippalen Infekten und Ernährungsstörungen, die aber nicht den Grenzbereich von etwa 50 mäq/l für Chlorionen überschreiten.

HUHNSTOCK und SCHWARZ (47) empfehlen in einer kritischen Studie beim Stellen der Diagnose einer Erwachsenen-Mucoviscidosis größte Zurückhaltung. Nachdem sie die hier bereits angeführten Feststellungen von Autoren über erhöhte Schweißelektrolytwerte teilweise wiedergegeben und weiterhin angegeben hatten, daß aus Skandinavien GROENBACK über Polyarthritis-Patienten berichtet hätte, die in 50 % aller Fälle Stickstoff- und Kaliumerhöhungen im Schweiß aufweisen würden, schreiben HUHNSTOCK und SCHWARZ: "Würde man die Ergebnisse des Gießener Arbeitskreises einbeziehen, litten somit zusammenfassend mehr als 50 % aller Patienten

mit chronischen Lungenerkrankungen oder mit chronischen Ulcusleiden oder mit Allergien oder mit Diabetes mellitus oder mit Polyarthritis an einer Erwachsenen-Mucoviscidosis, insofern sich die Diagnose lediglich auf erhöhte Schweißelektrolytwerte stützt."

In völligem Gegensatz zu den letzten angeführten Stimmen steht die Meinung von KOCH und Mitarbeitern (63), die aus einer von ihnen veröffentlichten Arbeit über "erbliche Erwachsenen-Mucoviscidosis und ihre Beziehungen zur Ulcus-Krankheit" folgerten: "Als Gesamtresultat der Untersuchungen stellen wir fest, daß weder die Schweißelektrolytkonzentration noch die Pankreasfermentaktivitäten im Duodenalsaft bei anderen Kranken als den an Mucoviscidosis Leidenden vom Normalen abweichen und daß das Lebensalter der Kranken oder die Art der in die Untersuchung einbezogenen Krankheiten keinen Einfluß auf die Höhe der genannten Werte ausübt."

Wie schon weiter oben zum Ausdruck gebracht worden ist, erlaubt die vorliegende Literatur keinerlei Aussagen über die Berechtigung, bestimmte Krankheitsbilder aufgrund erhöhter Schweißelektrolytwerte als eine inkomplette Form der manifesten Erkrankung der cystischen Pankreasfibrose bei heterozygoten Erbträgern aufzufassen. Es muß aber verzeichnet werden, daß sich die kritischen Stimmen mehren. Ähnlich wie in der bereits zitierten Warnung von HUHNSTOCK und SCHWARZ bringen auch andere Autoren ihre Bedenken zum Ausdruck.

DUBACH (26) schreibt in seiner Erwiderung zu einer Stellungnahme von BOHN, KOCH und Mitarbeitern kritisch, daß man sich vor Verallgemeinerungen hüten solle und daß eine allzu schnelle Auslegung von Statistiken eine bekannte Quelle für Modekrankheiten ist. Man dürfe nicht die Mucoviscidosis-Symptome der Mucovicidosis-Krankheit gleichsetzen.

In einer neueren Arbeit übt LEPORE (77) besonders an den Schlußfolgerungen des Gießener Arbeitskreises (BOHN, KOCH und Mitarbeiter) aufgrund einer prüfenden Betrachtung zum derzeitigen Stand des Wissens über die Erwachsenen-Mucoviscidosis harte Kritik. Wenn Beobachtungen, meint LEPORE, s o scharf differieren, dann sollten die einzelnen Autoren Kritik an der Basis ihrer Untersuchungen üben und ihre Methoden und Vorstellungen überarbeiten. LEPORE schreibt, daß die Berichte von KOCH und Mitarbeitern eine zu milde Beurteilung gefunden hätten. Sie seien nicht der sorgfältigen Prüfung und der Skepsis unterworfen, die man jeder neuen Vorstellung mit solch weitgehenden Schlußfolgerungen schulde.

IX. Grundsätzliche Probleme und Zweifel zur Diagnose eines heterozygoten Erbträgers mit Hilfe des Schweißtestes

Obwohl aus dem vorstehenden Abschnitt bereits die Auffassungen von Autoren über eine Diagnostizierung der heterozygoten Erbträger mit Hilfe des Schweißtestes teilweise ersichtlich sind, sollen nachstehend noch einige Ansichten wiedergegeben werden, die sich unmittelbar mit der Frage befassen, ob ein heterozygoter Erbträger mit den bekannten qualitativen oder quantitativen Methoden eines Schweißtestes diagnostiziert werden kann. Dabei sollen die bereits besprochenen Probleme eines möglichen Zusammenhangs mit bestimmten Erkrankungen außer acht gelassen werden. Es handelt sich vornehmlich um die Frage, ob der für die Homozygotie der kindlichen Pankreasfibrose allgemein anerkannte Defekt in der Schweißsekretion auch für die heterozygote Form zutrifft und welche Möglichkeiten es gibt, eine Trennung zwischen Homozygotie und Heterozygotie in bezug auf die Schweißsekretion vorzunehmen bzw. ob es überhaupt möglich ist, mit Hilfe des Schweißtestes die heterozygoten Erbträger in der Familie eines an cystischer Pankreasfibrose manifest erkrankten Kindes zu erfassen. Bereits genannte Autoren sahen in solchen durch den Schweißtest ermittelten heterozygoten Verwandten die Bestätigung für ihre Diagnose einer Erwachsenen-Mucoviscidosis.

Begründete und nachgeprüfte Erkenntnisse in dieser Frage sind für das gesamte Problem einer Mucoviscidosis beim Erwachsenen und ihres eventuellen Zusammenhangs mit anderen Krankheiten von grundlegender Bedeutung, und daher sollen die in der Literatur vorhandenen Ansichten dazu gesondert herausgestellt werden.

SHWACHMAN und GAHM (102) konnten im Jahre 1956 mit ihrem qualitativen Test unter den Eltern der an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kinder einen bemerkenswerten Anteil positiver Testresultate erzielen. Von 143 Eltern dieser Kinder ergab sich bei 22 ein dreifach-positives (+++) und bei 43 ein zweifach-positives (++) Resultat, wogegen die Kontrollgruppe von 140 gesunden Erwachsenen nur ein dreifach-positives (+++) und 11 zweifach-positive (++) Testresultate zeigte.

DI SANT'AGNESE (91) fand im Jahre 1959, daß 29 % von 55 asymptomatischen Siblings+) von fibrocystischen Kindern abnorm hohe Werte aufwiesen. Dagegen lag der Wert erhöhter Elektrolyte in einer Vergleichsgruppe von Kindern und Erwachsenen nur bei 17 %.

Von 1960 an finden sich Berichte mit gegenteiligen Resultaten, wenn man von den Veröffentlichungen des Gießener Arbeitskreises (15, 17, 19) absieht, der den Gedanken der Heterozygotie bei den Verwandten der fibrocystischen Kinder sehr energisch vertritt und angibt, daß die Heterozygotie etwa 20 bis 100 mal häufiger als die Homozygotie vorkomme.

ANDERSON und FREEMAN (4) stellten 1960 in Untersuchungen fest, daß die Elektrolytwerte zwischen gesunden Erwachsenen und den Eltern von an cystischer Pankreasfibrose leidenden Kindern keinen Unterschied aufwiesen. Ebenfalls zeigten die Geschwister der erkrankten Kinder normale Werte. "THE LANCET" (74) nennt diese Feststellung der beiden Autoren wichtig, da sie starken Zweifel an dem bisher angenommenen biochemischen Verhalten der Heterozygoten aufkommen ließe.

In der Folge gaben LOBECK und HUEBNER (78) bekannt, daß sie zwischen 53 Eltern sowie 18 Siblings von Kindern mit cystischer Pankreasfibrose und Kontrollpersonen im gleichen Alter

---

+) siblings (engl.) = Geschwister des Elternpaares

keinerlei Differieren der Schweißelektrolyte beobachten konnten.

Auf diese Feststellungen wiesen auch HALLER und Mitarbeiter (41) in einer kritischen Studie besonders hin.

Analog zu den Untersuchungen von LOBECK und HUEBNER fand MC KENDRICK (82) bei Eltern und Siblings von fibrocystischen Kindern nur unwesentlich erhöhte Werte gegenüber der Norm. Die Differenz betrug weniger als 10 mäq/l und der Autor gab an, daß sie wegen dieser Geringfügigkeit ohne praktischen Wert sei.

Von Interesse ist in dieser Frage die Haltung SHWACHMANs (101), der - wie oben ausgeführt - 1956 bei zahlreichen Angehörigen von erkrankten Kindern gegenüber der Norm erhöhte Werte fand. SHWACHMAN kehrte seine damalige Ansicht sechs Jahre später - 1962 - um, indem er in einem Artikel feststellte, daß die Schweißelektrolytwerte von Eltern von fibrocystischen Kindern n i c h t mit denen der Kontrolleltern differierten. Auch die Pilocarpin-Iontophorese habe nicht die Möglichkeit geschaffen, den Heterozygoten zu ermitteln.

In einer neueren Arbeit veröffentlichte ZELLMER (114) bedeutsame Ergebnisse. Angeregt durch die Diskussion um den heterozygoten Merkmalsträger im Erwachsenenalter suchte er bei Kindern, die als heterozygot gelten konnten, nach diskreten Krankheitszeichen. Mit Hilfe der Pilocarpin-Iontophorese untersuchte er die Schweißelektrolytwerte von 36 Kindern mit Erkrankungen des Digestionstraktes, von 39 Kindern mit rezidivierenden Erkrankungen des Respirationstraktes und von 3 Kindern, die an Rectumprolaps litten. Im Vergleich zu 110 klinisch gesunden Probanden konnte er keine Erhöhungen feststellen. ZELLMER äußerte zu diesem Ergebnis, daß alle untersuchten Kinder entweder keine Merkmalsträger gewesen seien oder daß eine Schweißelektrolyterhöhung beim Vorliegen einer Heterozygotie erst im späteren Lebensalter aufträte. Bei Kindern mit den genannten

Erkrankungen, so schloß ZELLMER, könnte man demnach mit Hilfe des Schweißtestes keine Klärung vornehmen, ob es sich um einen heterozygoten Merkmalsträger handele.

BOHN, KOCH und Mitarbeiter (19) sprechen von einer veränderlichen Natriumkonzentration beim heterozygoten Erbträger. Nur bei einem Drittel seien konstant erhöhte Werte festgestellt worden.

Die Beobachtung einiger Autoren dürfte von besonderem Interesse sein, die ein unterschiedliches Verhalten in der Reaktion auf Stress durch kochsalzarme oder kochsalzfreie Kost zwischen Hetero- und Homozygoten feststellten. ARISZ (5) beobachtete nicht nur, daß bei normalen Erwachsenen, was vorhin schon ausgeführt worden ist, nach streng-salzfreier Diät die Natriumkonzentration des Schweißes sich um 40 bis 70 % verringerte, sondern er fand außerdem, daß bei den vermuteten heterozygoten Erbträgern - erwachsene Angehörige von Kindern mit cystischer Pankreasfibrose - die Verminderung weniger deutlich war als bei Normalpersonen.

DI SANT'AGNESE (93) erklärte, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen Homozygoten und Heterozygoten darin bestehe, daß der Homozygote in einer Stress-Situation durch kochsalzfreie Kost, Hitze oder Desoxycorticosteronacetat seine abnorm hohe Natrium- und Chlorionenkonzentration im Schweiß nicht senken könne; dagegen wäre ein heterozygoter Träger der Erkrankung imstande, einen Stress mit einer Senkung seiner sonst ebenfalls erhöhten Schweißelektrolytkonzentration zu beantworten.

Diese Angaben entsprechen im wesentlichen den Mitteilungen von COATES und BRINCKAN (22) und WOOD und Mitarbeitern (11), die bei ihren Untersuchungen durch Salzentzug bei den an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kindern keine Senkung der Schweißelektrolytwerte erreichen konnten. Bei den Eltern, die als heterozygot gelten können, und bei den Kontrollpersonen beobachteten sie jedoch eine entsprechende Verminderung der Werte im Schweiß.

Nach KULCZYCKI und Mitarbeitern (72) haben klinisch Gesunde mit einem erhöhten Chloridgehalt im Schweiß als heterozygote Träger zu gelten.

Dagegen erklärte MC KENDRICK (82), nach seinen Beobachtungen scheine der heterozygote Zustand nicht mit einer Erhöhung der Elektrolyte verbunden zu sein. Der Schweißtest sei daher nicht für genetische Studien brauchbar.

KELLER und WISKOTT (57) schrieben noch 1961 in ihrem Lehrbuch, daß der besondere Wert der Schweißelektrolytbestimmung in der Erkennung der inapparenten Formen und der heterozygoten Träger liege, eine Ansicht, die heute nicht mehr unwidersprochen bleibt.

MUIR und Mitarbeiter (86) folgerten aus ihren Untersuchungen zur Mucoviscidosis des Erwachsenen, daß der Heterozygote in keiner Weise vom Normalen unterschieden werden könne.

In gleicher Weise äußerten sich HALLER und Mitarbeiter (41), die bei ihren genetischen Studien keine Differenz in der Schweißelektrolytkonzentration zwischen Siblings sowie Eltern von fibrocystischen Kindern und normalen Personen feststellen konnten: "Der Schweißtest kann daher nicht zur Erkennung der heterozygoten Form der Mucoviscidosis benutzt werden."

Bezugnehmend auf die Untersuchungen von HALLER und Mitarbeitern erklärte BAUMANN (9), daß ihre Arbeiten zur Klärung der Frage des rezessiven oder dominanten Erbleidens noch erweitert werden müßten, "ehe man den Schweißtest zur Eruierung der latenten heterozygoten Erwachsenen-Mucoviscidosisträger ablehnen oder bejahen kann."

LEPORE (77) dessen Arbeit die neueste unter den angeführten Autoren ist, weist auf den unbestrittenen diagnostischen Wert des Schweißtestes beim homozygoten Merkmalsträger hin, warnt aber nachdrücklich vor einer Überbewertung der Schweißelektrolytuntersuchungen beim Heterozygoten, wo die Bedeutung des Testes ernsthaft in Frage gestellt sei.

Wie schon zum Abschluß des vorigen Abschnittes zu den Auffassungen über die Formen der Erwachsenen-Mucoviscidosis und deren Diagnostizierung mit Hilfe des Schweißtestes angedeutet wurde, mehren sich die kritischen Stimmen in der Literatur auch zur grundsätzlichen Frage einer Anwendung der Schweißelektrolytbestimmung für die Ermittlung des heterozygoten Erbträgers. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse scheinen den Wert des Schweißtestes zur Diagnostizierung der heterozygoten Form tatsächlich ernsthaft in Frage zu stellen.

X. Der Schweißtest in der Praxis der klinischen Diagnostik

Differentialdiagnose der erhöhten Schweißelektrolytwerte

Nach übereinstimmenden Aussagen fast aller Autoren sind bei erhöhten Elektrolytwerten im Schweiß differentialdiagnostisch vor allem Nebennierenerkrankungen und hypophysäre Störungen in Erwägung zu ziehen.

GLUCK (35) und KULCZYCKI (71) erwähnen in der Differentialdiagnose Nebenniereninsuffizienz. BACHMANN (7) weist in seiner zusammenfassenden Arbeit über die cystische Pankreasfibrose allgemein auf Nebennierenrinden-Erkrankungen hin. Im Zweifelsfalle könnte eine Klärung durch Duodenalsondierung und eine Fermentuntersuchung erreicht werden.

Auch LEPORE (77) äußerte, daß keine andere pädiatrische Erkrankung außer Nebennierenrinden-Insuffizienz eine derartige Erhöhung der Elektrolyte im Schweiß verursachen kann.

Daß bei Mucoviscidosis-Kranken eine ungestörte Nebennierenrindentätigkeit besteht, schlossen BOHN und Mitarbeiter (19) aus der stark reduzierten Natriumchlorid-Ausscheidung im Harn, die sie bei erwachsenen Patienten unter extrem salzarmer Kost beobachteten.

KOCH und Mitarbeiter (67) schreiben, daß sie lediglich bei einigen Fällen von Morbus Addison und Diabetes insipidus Natriumwerte über 70 mäq/l festgestellt hätten, ohne daß eine Mucoviscidosis vorlag. FANCONI (28) sah bei einem Addison-Patienten und in 6 von 11 Fällen von hypophysärem Kleinwuchs einen erhöhten Natriumchloridgehalt im Schweiß, was aber bei der differentialdiagnostischen Klärung durch Desoxycorticosteronacetat bzw. adrenocorticotropes Hormon normalisiert werden konnte. GLUCK (35) erwähnt das Vorkommen von positiven Testresultaten außer bei Nebenniereninsuffizienz auch bei Panhypopituitarismus und pitressin-

resistentem Diabetes insipidus.

Wie schon erwähnt, fand DUBACH (25) bei einer chronischen Bleivergiftung ein positives Resultat.

Mehrere Autoren haben bei Fieber oder Infektionskrankheiten eine Erhöhung der Schweißelektrolyte festgestellt. So berichteten SHWACHMAN und GAHM (102), daß Fieber einen Einfluß auf den Elektrolytgehalt habe. OCKLITZ und MACH (87) verzeichneten - wie schon weiter oben erwähnt - bei Pneumonie, grippalem Infekt und Ernährungsstörungen erhöhte Werte. Ebenso vermerkte ROTHENBERGER (90), daß bei Kindern mit fieberhaften Erkrankungen falsch-positive Resultate möglich sind. ISRAEL und DEBRIS (51) fanden in einem Fall unter 100 Kontrollpersonen Schweißelektrolytwerte über der von ihnen als obere Grenze der Norm angesehenen 50 mäq/l für Chlorionen. Der betreffende Patient, der an einer akuten Infektion erkrankt war, zeigte allerdings nur einen Wert von 73 mäq/l, was in Hinsicht auf die angeführten Ergebnisse mancher anderer Autoren unter Umständen noch ein Wert innerhalb des normalen Bereiches sein könnte.

In der Praxis dürften sich in der Differentialdiagnose beim Vorliegen erhöhter Schweißelektrolyte kaum Schwierigkeiten ergeben, wenn die vorstehenden Möglichkeiten bedacht werden. Allerdings müssen auch stets die mehrfach genannten Fehlerquellen berücksichtigt werden sowie die umstrittene obere Grenze der Norm beim Erwachsenen, was beides zu einer grundsätzlich falschen Einschätzung der gefundenen Ergebnisse führen und auf diese Weise völlig unangebrachte differentialdiagnostische Überlegungen auslösen kann.

Die Aussagekraft eines positiven bzw. negativen Testresultates für die Diagnostik im Kindesalter

Im Laufe der Arbeit ist verschiedentlich zum Ausdruck gebracht worden, daß die einzelnen Autoren dem Testresultat der qualitativen wie der quantitativen Verfahren eine unterschiedliche Bedeutung beimessen. Im allgemeinen ist jedoch der Wert der Schweißelektrolytbestimmung für die pädiatrische Altersgruppe unbestritten, und das Resultat wird als wertvoller diagnostischer Hinweis gewertet. Dagegen werden die Testergebnisse beim Erwachsenen, ganz besonders die der qualitativen Verfahren, unterschiedlich beurteilt.

DI SANT'AGNESE (92) stellte für die Pädiatrie fest: "Die Diagnose stützt sich in erster Linie auf den Befund einer abnorm hohen Chlorid- und Natriumkonzentration im Schweißdrüsensekret."

KULCZYCKI (71) erklärte, daß der Schweißtest der Duodenalsondierung überlegen sei, da bei einer cystischen Pankreasfibrose nur in 80 % Duodenalsaft-Veränderungen zu finden seien, daß sich aber in 98 % ein positives Schweißtestresultat ergäbe.

Obwohl in der Pädiatrie eine Schweißelektrolyterhöhung nach allgemein gültiger Auffassung als relativ sicheres Zeichen für eine cystische Pankreasfibrose gilt, und in 98 bis 99 % die Werte weit über die Norm erhöht sind, ist dieses Symptom doch nicht absolut sicher. So forderte KULCZYCKI, daß man positive Ergebnisse stets zweimal überprüfen sollte, bevor man ein endgültiges Urteil fälle. Die Notwendigkeit einer mehrmaligen Überprüfung erkannte KULCZYCKI aus den Ergebnissen äußerst aufschlußreicher Untersuchungen, die er zusammen mit seinen Mitarbeitern (72) durchführte und die nun auch für die pädiatrische Altersgruppe in manchen Fällen die Bedeutung einer festgestellten Schweißelektrolyterhöhung fragwürdig erscheinen lassen. Bei diesen Untersuchungen im Jahre 1960 wurden 1036 Kinder aus Kindergärten und aus dem Altersbereich der ersten vier Schuljahre mit dem

Agarplatten-Test nach SHWACHMAN und GAHM untersucht. Bei 85 Kindern zeigten sich positive Resultate. Zwei Monate später überprüften KULCZYCKI und Mitarbeiter 70 dieser Kinder, und es ergaben sich nur noch bei 20 Kindern positive Testergebnisse. Daraufhin wurde bei 31 Kindern, unter denen sich die 20 Kinder mit dem positiven Resultat beim Agarplatten-Test befanden, der Chloridgehalt im Schweiß quantitativ bestimmt. Man ermittelte bei 6 dieser 31 Kinder erhöhte Werte über 60 mäq/l. Die 6 Kinder, die keinerlei klinische Zeichen einer Erkrankung boten, zeigten bei einer weiteren Untersuchung nach acht Monaten beim qualitativen sowie beim quantitativen Verfahren völlig normale Werte. Die Eltern und Geschwister hatten ebenfalls ausnahmslos negative Testresultate. KULCZYCKI und Mitarbeiter folgerten aus ihren Untersuchungsergebnissen, daß der Wert des Schweißtestes vor allem darin liege, daß bei einem negativen Resultat eine cystische Pankreasfibrose mit Sicherheit ausgeschlossen werden könne.

Schon bei der Veröffentlichung ihres qualitativen Agarplatten-Testes im Jahre 1956 hatten SHWACHMAN und GAHM (102) darauf hingewiesen, daß man den Test wegen erwiesener Abweichungen nur in Verbindung mit anderen klinischen Untersuchungen vornehmen sollte. Im Jahre 1962, als SHWACHMAN (101) in einer Veröffentlichung auf die wertvolle diagnostische Bedeutung des Schweißtestes für die Pädiatrie hinwies, warnte er nochmals vor einem leichtfertigen Stellen der Diagnose lediglich aufgrund erhöhter Elektrolytwerte, da auch eine kleine Anzahl von gesunden Personen erhöhte Werte habe. Im Zweifelsfalle sollte man stets den Schweißtest mehrfach wiederholen. Dazu wären außer der Bestimmung der Schweißelektrolytwerte eine gründliche Untersuchung des Patienten, sein klinischer Eindruck und die sorgfältige Erhebung der Familienanamnese zur Vervollständigung der Diagnostik unbedingt erforderlich.

Die Aussagekraft eines positiven bzw. negativen Testresultates für die Diagnostik beim Erwachsenen

In der Frage der Aussagekraft eines positiven bzw. negativen qualitativen oder quantitativen Testes für die Diagnostik beim Erwachsenen findet sich keine einheitliche Ansicht, was auch nach allen bisherigen Ausführungen nicht verwunderlich ist und was man als Folge der extremen gegensätzlichen Auffassungen geradezu erwarten muß. Den zustimmenden Meinungen des Gießener Arbeitskreises (BOHN, KOCH und Mitarbeiter) und einiger Autoren, die sich in der Diagnostik einer Mucoviscidosis des Erwachsenen im wesentlichen auf die Schweißelektrolytbestimmung stützen, stehen die ablehnenden Stimmen der anderen Autoren gegenüber, die den Schweißtest als Basis für die Diagnostik in Frage stellen, verneinen oder sogar die Erwachsenen-Mucoviscidosis als heterozygote Form der cystischen Pankreasfibrose nicht anerkennen.

KOCH und Mitarbeiter (67), die außer der Schweißelektrolytbestimmung auch die fraktionierte Duodenalsaft-Untersuchung, die sorgfältige Erhebung der Familienanamnese sowie andere Untersuchungsmethoden, die im ersten Teil der Arbeit erwähnt worden sind, als wichtig für die Diagnostik hervorheben, stützen sich jedoch vor allem auf die Bestimmung der Elektrolyte: "Die Bestimmung von Natrium und Chlor im Schweiß darf als die wichtigste Methode zum klinischen Nachweis einer Mucoviscidosis angesehen werden." An anderer Stelle weist KOCH (63) darauf hin, daß normale Pankreasfermentwerte eine Mucoviscidosis nicht ausschließen können. Er gibt weiterhin an, daß auch beim Fehlen des Symptoms der Elektrolyterhöhung im Schweiß eine Mucoviscidosis nicht ausgeschlossen werden könne, da man bei einer nicht kleinen Anzahl von erwachsenen Mucoviscidosis-Kranken die Elektrolyte und den Fingerbeerentest völlig normal fand und trotzdem klinische Symptome der Mucoviscidosis vorhanden gewesen seien (67). So wäre auch bei verstorbenen Patien-

ten, die zu ihren Lebzeiten stets normale Schweißwerte gezeigt hätten, bei der Sektion eine Mucoviscidosis diagnostiziert worden (63).

PETERSON (88) folgert aus einer Betrachtung über die Schweißelektrolytwerte bei der Erwachsenen-Mucoviscidosis und aus eigenen Untersuchungen zu diesem Problem, daß der Schweißtest als das beste Hilfsmittel zur Diagnose angesehen werden könne.

ISRAEL und DEBRIS (51) bejahen die Anwendung des Testes beim Erwachsenen, da sie der Ansicht sind, daß man dadurch das Krankheitsbild der chronischen Bronchitis von dem einer Mucoviscidosis abtrennen kann.

MC KENDRICK (82) meint, daß der Schweißtest wegen der großen Variationen der Ergebnisse nur begrenzten Wert hätte und daß er daher nur zur Erhärtung der Diagnose Anwendung finden sollte.

HUINSTOCK und SCHWARZ (47) empfehlen größte Zurückhaltung beim Stellen einer Diagnose von Erwachsenen-Mucoviscidosis lediglich aufgrund erhöhter Schweißelektrolytwerte.

Auch HÜBNER (46), der den Test nach SHWACHMAN und GAHM als Bereicherung für die Klinik bezeichnete, erklärte einschränkend, daß ein positives Testresultat lediglich einen Hinweis auf das Vorliegen einer Mucoviscidosis gäbe und daß nach seiner Ansicht eine endgültige Diagnose durch die Pankreasfermentbestimmung erhärtet werden müsse.

In ähnlicher Weise äußern sich COATES und BRINKMAN (22), die es im Hinblick auf die verschiedenartigen Faktoren, welche die Konzentration der Schweißelektrolyte bei Erwachsenen beeinflussen können, stets für notwendig halten, daß die festgestellte Elektrolyterhöhung im Zusammenhang mit den klinischen Befunden gesehen wird.

Aufgrund ihrer eigenen bereits weiter oben ausführlich geschilderten Versuche erscheint es FÖLSCH und DREWS (30) zweifelhaft, ob die derzeitigen Methoden der Schweiß-

gewinnung ausreichend für die Diagnose einer sogenannten Erwachsenen-Mucoviscidosis sind .

"THE LANCET" (74) weist auf die Untersuchungsergebnisse von ANDERSON und FREEMAN hin, die den Wert einer Schweißelektrolyt-Diagnose beim Erwachsenen infrage stellen, und bemerkt, daß man sich in der klinischen Praxis vor einer Überbewertung der Diagnose einer Mucoviscidosis hüten solle und daß sich manche Forscher aufgrund dieser Ergebnisse veranlaßt fühlen müßten, einige ihrer früheren Folgerungen nochmals kritisch zu überprüfen.

Daß LEPORE (77) den Schweißtest zur Diagnose einer heterozygoten Form der cystischen Pankreasfibrose beim Erwachsenen entschieden ablehnt, ist schon an anderer Stelle erwähnt worden. Ebenso wurden bereits die Untersuchungsergebnisse mehrerer anderer Autoren mitgeteilt, die auf Fehlermöglichkeiten und auf die sich daraus ergebenden Fehleinschätzungen in der Schweißelektrolytdiagnostik beim Erwachsenen hingewiesen haben.

Auch DUBACH (26) hat in seiner Erwiderung auf eine Stellungnahme BOHNS und KOCHS die von ihnen so energisch vertretene diagnostische Bedeutung der Schweißelektrolytbestimmung beim Erwachsenen aufgrund anders lautender Untersuchungsergebnisse bestritten: "So lange nun aber keine endgültigen Arbeiten über die Physiologie der Schweißsekretion beim erwachsenen Menschen vorliegen, wird der Schweißtest eine zweifelhafte Basis als Hilfsmittel zur Diagnose der Erwachsenen-Mucoviscidosis bleiben, obwohl er ein gesichertes diagnostisches Hilfsmittel für die cystische Pankreasfibrose beim Kind darstellt."

Zusammenfassung

Nach einer allgemeinen Übersicht über das Krankheitsbild der cystischen Pankreasfibrose beim Kind und der Erkrankung im Erwachsenenalter, die in der Literatur meist als Mucoviscidosis bezeichnet ist, wurde eine kurze Beschreibung der bekannten quantitativen und qualitativen Testverfahren gegeben, und die qualitativen Methoden wurden in ihren technischen Vor- und Nachteilen näher besprochen.

Der qualitative Schweißtest ist als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung der kindlichen Pankreasfibrose allgemein anerkannt und von unbestrittenem Wert und wird als Eckstein in der Diagnose bezeichnet. Wegen erwiesener Abweichungen, nicht sicher kontrollierbarer Beeinflussungen und möglicher technischer Fehlbestimmungen der Schweißelektrolytwerte sollte der Test jedoch nach Auffassung der meisten Autoren stets wiederholt und nur im Zusammenhang mit den anderen Ergebnissen der klinischen Untersuchung ausgewertet werden.

Bei der Anwendung der Ganzschwitzmethode im Plastikbeutel zur Schweißgewinnung sind bei Kindern verschiedentlich Zwischenfälle beobachtet worden, und es wird empfohlen, diese Methode zu meiden. Die Pilocarpin-Iontophorese zur lokalen Schweißstimulation wird von den meisten Verfassern als die einfachste, ungefährlichste und zuverlässigste Methode bezeichnet.

Alle Autoren sind der Ansicht, daß der Defekt in der Schweißsekretion bei der cystischen Pankreasfibrose die physiologische Adaptation beeinträchtigt, so daß der Organismus eines homozygoten Erbträgers im Gegensatz zum Gesunden auf einen Stress durch Hitze, salzfreie Diät oder Mineralocorticoide nicht mit einer Reduzierung seiner Elektrolytkonzentration im Schweiß reagieren kann.

Im Gegensatz zu den Darstellungen in manchen Einzelpublikationen zeigt die Literaturübersicht, daß der qualitative Handschwitztest nicht von allen Autoren abgelehnt wird, sondern von vielen Verfassern als ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel betrachtet wird, das über eine Erhöhung der Schweißelektrolytwerte orientiert und als Vorreaktion einer quantitativen Bestimmung anerkannt werden kann. Dadurch erhält der Test einen besonderen Wert für ein kleineres Krankenhaus. Es wird jedoch auf die vermehrten Fehlermöglichkeiten hingewiesen, die dem qualitativen Handabdrucktest einen begrenzteren diagnostischen Wert geben als sie die quantitativen Schweißelektrolytanalysen haben.

Während die obere Grenze der normalen Schweißelektrolytwerte mit etwa 60 mäq/l für das pädiatrische Alter recht genau und für diagnostische Zwecke meist ausreichend definiert ist, kann für das Erwachsenenalter keine verbindliche obere Normalgrenze aus der vorliegenden Literatur entnommen werden.

Verschiedene Autoren stellten einen altersabhängigen Anstieg der Schweißelektrolytwerte fest.

Es wurden die Ansichten von Verfassern wiedergegeben, die auf die geringen Kenntnisse in der normalen Physiologie der Schweißsekretion beim Erwachsenen verweisen und vor falschen Schlußfolgerungen warnen.

Eine Gruppe von Autoren vertritt - vornehmlich aufgrund von Schweißelektrolytbefunden, die von ihnen als pathologisch erhöht angesehen werden, - mit Nachdruck den Gedanken einer Mucoviscidosis beim Erwachsenen, die als eine Schwachform der kindlichen Pankreasfibrose bei einem heterozygoten Merkmalsträger im späteren Lebensalter auftreten könne und sich vor allem im Zusammenhang mit chronischen Lungenerkrankungen, peptischem Ulcus und Diabetes mellitus äußere. Diese Auffassungen sind von anderen Autoren aufgrund gegenteiliger Untersuchungs-

ergebnisse hart kritisiert worden. Es wird vor einer allzu schnellen Auslegung und Überbewertung von Statistiken gewarnt, da der Schweißtest beim Erwachsenen eine zweifelhafte Basis zur Diagnose einer cystischen Pankreasfibrose bzw. Mucoviscidosis darstelle.

Obwohl auch zustimmende Ansichten von Autoren vorliegen, darf aus der Literaturübersicht entnommen werden, daß die neueren Untersuchungsergebnisse den Wert des Schweißtestes zur Diagnostizierung des heterozygoten Merkmalsträgers ernsthaft in Frage stellen.

Bei einer Gegenüberstellung der in der vorliegenden Literatur vorhandenen Ansichten hat sich gezeigt, daß die Mehrheit der Autoren weitere Erkenntnisse in der Physiologie der Schweißsekretion beim Erwachsenen sowie vermehrtes Wissen im Krankheitsbild der sogenannten Erwachsenen-Mucoviscidosis fordert, bevor ein endgültiges Urteil darüber abgegeben werden könne, ob es sich bei der cystischen Pankreasfibrose des Kindes und der umstrittenen Mucoviscidosis des Erwachsenen um e i n e Krankheit handele.

Literaturverzeichnis

1. ANDERSEN, D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease.
Amer.J.Dis. Child. 56, 344 (1938).

2. ANDERSEN, D.H.: Pathology of cystic fibrosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 93:500 (1962).
(zit. von M.J. LEPORE in: Gastroenterology 44, 696 (1963).

3. ANDERSEN, D.H. u. HODGES, R.G.: Celiac syndrome: V. Genetics of cystic fibrosis of pancreas with consideration of etiology.
Amer. J. Dis. Child. 72, 62 (1946).

4. ANDERSON, Ch.M. u. FREEMAN, M.: "Sweat test" results in normal persons of different ages compared with families with fibrocystic disease of the pancreas.
Arch. Dis. Child. 35, 581 (1960).

5. ARISZ, D.L. u. Mitarb.: Zweetproeven en pancreasfibrose.
Ned. T. Geneesk. 104, 1520 (1960).

6. BACHMANN, K.-D.: Über die sogenannte zystische Pankreasfibrose ("Mucoviscidosis").
Tuberkulosearzt 11, 730 (1961).

7. BACHMANN, K.-D.: Die sogenannte cystische Pankreasfibrose ("Mucoviscidosis").
Erg. inn. Med. 8: 315 (1957).

8. BARTELHEIMER, H.: Diskussionsbeitrag zu:
E. KOCH u. Mitarb.: Mucoviscidosis-Symptome bei Diabetes mellitus.
VII. Symposion der Dtsch.Ges.f. Endocrinologie, 215; Springer-Verlag, Heidelberg 1960.

9. BAUMANN, Th.: Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie. Jahresversammlung in Basel, Juni 1962.
Ann. Paediatr. 200: 141 (1963).

10. BAUMANN, Th.: Die Mucoviscidosis als rezessives und irregulär dominantes Erbleiden.
Eine klinische und genetische Studie.
Helv. paediat. 13, 8,5 (1958).

11. BAUMGARTNER, U. u. de VOOGD, K.K.: Zwei Fälle von Mucoviscidosis im Erwachsenenalter.
Schweiz. Med. Wschr. 89, 130 (1959).

12. BECKER, V.: Kritische Bemerkungen zur sogenannten Erwachsenenmucoviscidosis.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 2461 (1961).

13. BERNARD, E. u. Mitarb.: Le test de la sueur. Bronchites chroniques et mucoviscidose.
Presse med. 68, 1691 (1960).

14. BODIAN, M.: Fibrocystic disease of the pancreas, a congenital disorder of mucus production-Mucosis.
W. Heinemann Medical Books, Ltd. London, England 1962.
(zitiert von M.J. LEPORE in: Gastroenterology 44, 696 (1963).

15. BOHN, H. u. KOCH,E.: Die Erwachsenen-Mucoviscidosis als überaus häufige dominant erbliche Krankheit.
Medizinische 1139 (1959).

16. BOHN, H. u. KOCH,E.: Nochmals: Die Mucoviscidosis des Erwachsenen. Stellungnahme zur Arbeit von U.C. DUBACH in Nr. 7 S. 187 (1962).
Schweiz. Med. Wschr. 92, 783 (1962).

17. BOHN, H., KOCH, E., LAPP, H. u. LEHMANN,W.: Die Erwachsenenmucoviscidosis. Dtsch. Med. Wschr. 87,988 (1962).

18. BOHN,H., KOCH, E., RICK, W., KÜGELGEN,B.v., GRÜTZNER, A., GUMBEL,W. u. JESCH, W.: Über die Erwachsenen-Mucoviscidosis. Dtsch. Med. Wschr. 86, 1384 (1961).

19. BOHN, H., KOCH, E. u. RICK, W.: Elektrolytstörungen bei der Erwachsenen-Mucoviscidosis am Bild von Bilanzuntersuchungen. In: Kongenitale Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Symposium, Kassel-Wilhelmshöhe, 23./24. Februar 1961 (Hungerland, H. u. Brodehl,J.), 144, Springer-Verlag Berlin 1962.

20. BOUCHER, H. u. Mitarb.: A propos des tentatives de dépistage des formes frustes de la Mucoviscidose chez l'adulte. Nouvelle contribution à l'étude du test de la sueur. Press. Med. 69, 2123 (1961).

21. CHERNICK, W.S., BARBERO, G.J. u. PARKINS, F.M.: Studies on submaxillary saliva in cystic fibrosis. J. Pediat. (St. Louis) 59, 890 (1961).

22. COATES, E.O. u. BRINKMAN, G.: Sweat chloride in patients with chronic bronchial disease and its relation to mucoviscidosis (cystic fibrosis). Amer. Rev. Resp.Dis. 87, 673 (1963).

23. CONN, J.W.: Elektrolyte composition of sweat. Clinical implications as an index of adrenal cortical function. Arch. intern. Med. 83, 416 (1949).

24. DARLING, R.C., DI SANT' AGNESE, P.A., PERERA, G.A. u. ANDERSEN, D.H.: Elektrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. Amer. J. Med. Sc. 225, 67 (1953).

25. DUBACH, U.C.: Die Mucoviscidose des Erwachsenen. Schweiz. Med. Wschr. 92, 7, 187 (1962).

26. DUBACH, U.C.: Schlußwort zu: BOHN, H., KOCH, E.: Nochmals: Die Mucoviscidose des Erwachsenen. Stellungnahme zur Arbeit von U.C. DUBACH in Nr. 7, 187 (1962). Schweiz. Med. Wschr. 92,783 (1962).

27. FAINER, D.C. u. HALSTED, J.A.: Sources of upper alimentary tract hemorrhage in cirrhosis of the liver. J.A.M.A. 157: 413 (1955).

28. FANCONI, A.: Elektrolytkonzentrationen im Schweiß von Kindern mit cystischer Pankreasfibrose, Addisonscher Krankheit und hypophysärem Kleinwuchs. Schweiz. Med. Wschr. 91,578 (1961).

29. FARLANE, M.J.C. u. Mitarb.: Fingerprint sweat test in fibrocystic disease of pancreas. Preliminary communication. Brit. Med. J.: 274 (1957).

30. FÖLSCH, E. u. DREWS, J.: Untersuchungen zum Problem der Erwachsenenmukoviszidosis. Med. Klin. 58, 1061 (1963).

31. FREY, J.: Krankheiten der Atmungsorgane. In: Lehrbuch der Inneren Medizin (Heilmeyer, L.): 640, Springer-Verlag, Berlin 1961.

32. FURMAN, K.J.: Sweat sodium levels.
Lancet, 538, 1962.

33. GEISSLER, J.: Über Erfahrungen mit dem Fingerabdrucktest bei Pankreasfibrose.
Münch. Med. Wschr. 101, 1978 (1959).

34. GIBSON, L.E. u. COOKE, R.E.: A test for concentration of elektrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utelizing pilocarpine by iontophoresis.
Pediatrics 23, 545 (1959).

35. GLUCK, L.: A patch test for chloride in sweat as a simple screening method for detecting fibrosis of the pancreas. Preliminary report.
Pediatrics 23, 731 (1959).

36. GORVOY, J.D. u. Mitarb.: The hazard of induction of sweating in cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics 25, 977 (1960).

37. GROENBACK: Acta rheumat. scand. 6, 102 (1960).
(zitiert von HUHNSTOCK, K. u. SCHWARZ, G. in: Schweißelektrolytwerte bei Erwachsenen und ihre Beziehung zur Mucoviscidosis.
Klin. Wschr. 39, 1198 (1961).

38. GÜRICH, H.-G.: Histol. Pankreasuntersuchungen zur Frage der Erwachsenen-Mucoviscidose.
Beitr. path. Anat. 125, 203 (1961).

39. HAJOS, M. u. KAMARAS, G.: Beziehungen der Pankreasfunktion zum Bronchialasthma.
Allergie und Asthma 6, 293 (1960).

40. HALLER, R. de: Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie. Jahresversammlung in Basel, Juni 62.
Ann. Paed. 200: 141 (1963).

41. HALLER, R. de u. Mitarb.: Etude critique du test de la transpiration pour le dépistage des hétérozygotes de la mucoviscidose.
Schweiz. Med. Wschr. 92,1493 (1962).

42. HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie: 531 Springer-Verlag, Berlin 1960.

43. HARRIS, S.J. u. LESTER,R.L.: Importance of potassium in heat exhaustion in fibrocystic disease of the pancreas.
New Engl. J. Med. 253, 223 (1955).

44. HENNING, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik: 439 Verlag Urban u. Schwarzenberg (1959).

45. HSIA, D.Y. u. Mitarb.: Abnormal Sweat Elektrolytes in Patients with Allergies.
Amer. J. Dis. Child. 96, 6, 685 (1958).

46. HÜBNER,R.: Erfahrungen mit dem Fingerabdrucktest nach SHWACHMAN und GAHM bei Erwachsenen mit chronischer Emphysembronchitis und Ulcusleiden im Hinblick auf die Mucoviscidosis.
Klin. Wschr. 40, 317 (1962).

47. HUHNSTOCK, K. u. SCHWARZ,G.: Über Erwachsenen-Mucoviscidosis und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 39, 854 (1961).

48. HUHNSTOCK,K. u. SCHWARZ,G.: Schweißelektrolytwerte bei Erwachsenen und ihre Beziehung zur Mucoviscidosis.
Klin.Wschr. 39, 1198 (1961).

49. HUNGERLAND,H.: Zystische Pankreasfibrose.
In: Lehrbuch der Kinderheilkunde (Feer-Kleinschmidt): 203
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1962.

50. HUSLER,J.: Krankheiten des Kindesalters. Ihre Erkennung und Behandlung in der Praxis.
In: Lust-Pfaundler-Husler: 215.
Verlag Urban & Schwarzenberg München-Berlin 1955.

51. ISRAEL,E.B.L. u. DEBRIS,M.M.: Chronic bronchitis and Mucoviscidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 85, 22 (1962).

52. ISRAEL,E.B.L. u. Mitarb.? Mucoviscidose et diabète.
Ann. Endocr. 22, 31 (1961).

53. ISRAEL,E.B.L. u. Mitarb.: Incidence et role étiologique de la mucoviscidose dans le diabète de l'adulte. Note préliminaire.
Presse med. 69, 176 (1961).

54. JACKSON, A.D.M. u. YOUNG, W.F.: Cystic fibrosis of the pancreas.
In: Die Prognose chronischer Erkrankungen (Long-term observations of chronic diseases), Linneweh,F.: 178.
Springer-Verlag, Berlin 1960.

55. KAISER,E. u. Mitarb.: Elektrolyte concentrations in sweat and saliva. A comparison in patients with cystic fibrosis of the pancreas and other conditions.
Amer. J.Dis. Child. 92,369 (1956).

56. KARLISH, A.J. u. TARNOKY,A.L.: Mucoviscidosis as a factor in chronic lung disease in adults.
Lancet, II, 514 (1960).

57. KELLER,W.u. WISKOTT,A.: Lehrbuch der Kinderheilkunde:798.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1961.

58. KESSLER,W.R. u. ANDERSEN,D.H.: Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions.
Pediatrics. 8, 648 (1951).

59. KEYS (Zitiert von DI SANT'AGNESE,P.A., DARLING, R.C., PERERA,G.A. u. SHEA,E. in:
Abnormal elektrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease.
Pediatrics 12, 549 (1953).

60. KLINKE,K.: Physiologie und Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels.
In: Pädiatrie (Opitz,H., Rudder, B. de) S.281, Springer-Verlag, Berlin 1957.

61. KLINKE,K., GAIGALAT, H.D. u. BRÜSTER,H.: Die Stoffwechselstörungen bei der Pankreasfibrose.
Dtsch. Med.Wschr. 1604 (1958).

62. KNIGHTS, E.M., BRUSH, J.S. u. SCHROEDER,J.: Simplified screening test for cystic fibrosis of the pancreas.
J.A.M.A. 169,1279 (1959).

63. KOCH, E.: Die erbliche Erwachsenen-Mucoviscidosis und ihre Beziehungen zur Ulkuskrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1773 (1959).

64. KOCH,E. u. LAPP,H.: Klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei drei Erwachsenen mit Mucoviscidosis.
Medizinische 1149 (1959).

65. KOCH,E. u.Mitarb.: Mucoviscidosis-Symptome bei Diabetes mellitus.
VII. Symposion der Dtsch.Ges. für Endocrinologie: 215.
Springer-Verlag, Heidelberg 1960.

66. KOCH, E. u. Mitarb.: Die erbliche Mucoviscidosis des Erwachsenen als unerwartet häufige Ursache chronischer Bronchialleiden und ihrer Folgen
Internist, 35 (1960).

67. KOCH, E., RICK, W., WITTICH, W. u. RAU, R.: Einfache Suchteste für die Mucoviscidosis Erwachsener.
Dtsch. Arch. klin. Med.206, 470 (1960).

68. KOCH. E., LEHMANN, W., RICK, W. u. GÜMBEL,W.: Mucoviscidosis-Symptome beim Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1433 (1961).

69. KÜHN, H.A.: Krankheiten der Verdauungsorgane.
In: Lehrbuch der inneren Medizin (L.HEILMEYER): 892
Springer-Verlag, Berlin 1961.

70. KULCZYCKI, L.L.: On the diagnosis of cystcous fibrosis (mucoviscidosis fibrosis cystyc).
Pol. Tyg. lek. 15, 1222 (1960).

71. KULCZYCKI, L.L.: Exokrinopathie oder Mucoviscidose (auch als cystische Fibrose bekannt).
Neue Österr. Z. f. Kinderheilk. 6, 303 (1961).

72. KULCZYCKI, L.L., MACLEOD, K.J.E.u. SHWACHMAN, H.: A survey of school children for cystic fibrosis.
Amer. J.Dis. Child. 100, 174 (1960).

73. KULCZYCKI, L.L., MUELLER, H. u. SHWACHMAN, H.: Respiratory allergy in patients with cystic fibrosis: a study of 266 patients.
J. A.M.A. 175, 358 (1961).

74. "The Lancet": Editorials
Fibrocystic Disease and Sweat.
1: 1035, 13. May 1961.

75. LATTS, E.M. u. Mitarb.: Peptic ulcer and pulmonary emphysema.
Arch. Intern. Med. 97, 576 (1956).

76. LENZ, W.: Zystische Pankreasfibrose und Zoeliakie.
Dtsch. Med. Wschr. 388 (1957).

77. LEPORE,M.J.: Cystic fibrosis of the pancreas in the adult.
Gastroenterology 44, 696 (1963).

78. LOBECK,Ch. C. u. HUEBNER, D.: Effect of age, sex and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat.
Pediatrics 30, 172 (1962).

79. LOCKE, W. u. Mitarb.: Studies in the combined use of measurements of sweat elektrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity.
J. clin. Invest. 30, 325 (1951).

80, MARKS,B.L. u. ANDERSON,Ch.M.: Fibrocystic disease of the pancreas in a man aged 46.
Lancet I, 365 (1960).

81. MAUER,A.M.u. WEST,C.D.: A simple method for collection and analysis of sweat for chloride.
Amer. J. Dis.Child. 92, 160 (1956).

82. MC KENDRICK, T.: Sweat sodium levels in normal subjects, in fibrocystic patients and their relatives, and in chronic bronchitic patients.
Lancet I, 183 (1962).

83. METRE, J. van u. Mitarb.: Evidence of allergy in patients with cystic fibrosis of the pancreas.
J. Allergy 31, 141 (1960).

84. MISCH,K.H.u. HOLDEN, H.M.: Sweat test for the diagnosis of fibrocystic disease of the panereas; report of a fatality.
Arch. Dis. Childhood 33, 179 (1958).

85. MÜLLER, H.: In: LUST-PFAUNDLER-HUSLER: Krankheiten des Kindesalters. Ihre Erkennung und Behandlung in der Praxis: 198.
Verlag Urban u. Schwarzenberg München - Berlin 1962.

86. MUIR, D. u. Mitarb.: Mucoviscidosis and adult chronic bronchitis. Their possible relationship.
Lancet, 181 (1962).

87. OCKLITZ, H.W. u. MACH,J.: Kochsalzbestimmung im Schweiß von Säuglingen und Kleinkindern.
Mschr. f. Kinderheilk. 107, 355 (1959).

88. PETERSON, E.M.: Consideration of cystic fibrosis in adults, with a study of sweat elektrolyte values.
J.A.M.A. 171, 1 (1959).

89. ROBERTS, W.C.: The hepatic cirrhosis of cystic fibrosis of the pancreas.
Amer. J. Med. 32, 324 (1962).

90. ROTHENBERGER, D.: Bestimmung von übermäßiger Chorausscheidung durch die Haut bei Pankreasfibrose.
Röntg. Lab. Praxis 15: I 129 (1962).

91. DI SANT'AGNESE, P.A.: Recent observations on pathogenesis of cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics 24, 313 (1959).

92. DI SANT'AGNESE, P.A.: Die zystische Fibrose des Pankreas, Mucoviscidosis, fibrozystische Erkrankung des Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1376 (1961).

93. DI SANT'AGNESE, P.A.: Cystic fibrosis of the pancreas. Clinical staff conference at the National Institutes of Health.
Ann. Intern. Med. 54, 482 (1961).

94. DI SANT'AGNESE, P.A., DARLING, R.C., PERERA, G.A. u. SHEA, E.: Abnormal elektrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics 12, 549 (1963).

95. DI SANT'AGNESE, P.A. u. LEPORE, M.J.: Involvement of obdominal organs in cystic fibrosis of the pancreas. Gastroenterology 40, 64 (1961).

96. DI SANT'AGNESE, P.A. u. Mitarb.: Sweat elektrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. Amer. J. Med. 15, 777 (1953).

97. DI SANT'AGNESE, P.A. u. Mitarb.: Cystic fibrosis of the pancreas. J.A.M.A. 172, 2065 (1960).

98. SCHÄFER, K.H.: Die Erkrankungen des Magen-Darmkanals. In: Lehrbuch der Pädiatrie (Fanconi, G. u. Wallgren, A.): 607. Verlag Benno Schwabe u. Co. Basel/Stuttgart 1956.

99. SCHMID, F.: Erkrankungen der Verdauungsorgane einschließlich Pankreas. In: Pädiatrie (OPITZ, H., de RUDDER, B.) S. 762. Springer-Verlag, Berlin 1957.

100. SELANDER, P.: The frequency of cystic fibrosis of the pancreas in Sweden. Acta paediat. (Uppsala) 51, 65 (1962).

101. SHWACHMAN, H.: The sweat test. Pediatrics 30, 2, 167 (1962).

102. SHWACHMAN, H. u. GAHM,N.: Studies in cystic fibrosis of the pancreas. A simple test for the detection of excessive chloride on the skin.
New Engl. J. Med. 255, 999 (1956).

103. SHACHMAN,H., LEUBNER,H. u. CATZEL: Mucoviscidosis.
Adv. Pediat. 7, 249 (1955).

104. SHACHMAN,H. u. Mitarb.: Elektrical conductivity of sweat. A simple diagnostic test in children.
Pediatrics 32, 85 (1963).

105. SIBINGA, M.S.: 9. Internat. Congr. Pediat.
Montreal, Canada 19. - 25.7.59 (zitiert von BACHMANN, K.-D.: Über die sogenannte zystische Pankreasfibrose("Mucoviscidosis").
Tuberkulosearzt 11, 733 (1961).

106. SIBINGA, M.S.u. BARBERO, G.J.: Studies in the physiology of sweating in cystic fibrosis.
II. Elevated night sweating rates.
Arch. Dis. Childh. 36, 537 (1961).

107. SIEGENTHALER, P. u. Mitarb.: Sweat sodium levels.
Lancet, 538 (1962).

108. SOLTI, F. u. Mitarb.: Acta med. Acad. Sci. hung. 16 233 (1960).
(zitiert von HUHNSTOCK,K. u. SCHWARZ, G.: Über Erwachsenen-Mucoviscidosis und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 39, 854 (1961).

109. STUR, O. u. ZIMPRICH, H.: Die Bedeutung der Schweißelektrolytkonzentration bei der Differentialdiagnose chronischer unspezifischer Lungenerkrankungen im Kindesalter.
Neue Österr.Z. Kinderheilk. 6, 144 (1961).

110. VINK,C.L.J.: De waarde van de "zweetproef" bij pancreasfibrose.
Ned. T. Geneesk. 50, 2378 (1957).

111. WEBB, B. u. GEIGER,B.: Diagnosis of fibrocystic disease, "blood, sweat and tears".
Canadian Paediatric Society Meeting, Winnepeg 1957.

112. WEBB, B., FLUTE u. SMITH: The elektrolyte content of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas.
Arch. Dis. Childh. 32, 82 (1957).

113. WOOD, J.A. u.Mitarb.: A comparison of sweat chlorides and intestinal fat absorption in chronic obstructive pulmonary emphysema and fibrocystic disease of the pancreas.
New Engl. J. Med. 260, 951 (1959).

114. ZELLMER, R.: Über Methoden der Schweißgewinnung zur Diagnostik der Mucoviscidosis.
Mschr. f. Kinderheilk. 111, 304 (1963).

Für die freundliche Überlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung möchte ich Herrn Professor Dr. med. F. Trautmann meinen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 8. September 1935 wurde ich als Sohn des Arbeiters Reinhold Ganß und seiner Ehefrau Gerda geborene Matz in Berlin geboren.

Durch Kriegsfolgen konnte ich nicht die Oberschule besuchen. So erlernte ich von 1950 bis 1953 in Ostberlin den Beruf des Gärtners.

Um an einer Arbeiter- und Bauernfakultät das Abitur nachholen zu dürfen, arbeitete ich im Anschluß an meine Lehrzeit ein Jahr als Gärtner in einem staatlichen Betrieb in Wurzen/Sachsen. Nach knapp einem Studienjahr an der "Arbeiter- und Bauernfakultät der Humboldt-Universität zu Berlin" mußte ich mich 1955 aus politischen Gründen nach Westberlin begeben.

Am Städtischen Berliner Abendgymnasium legte ich 1959 nach vier Schuljahren die Reifeprüfung ab. In diesen Jahren arbeitete ich tagsüber anfangs als Gärtner in einem Gartenbaubetrieb und später als kaufmännischer Angestellter in einer Samenhandlung.

Meine medizinische Ausbildung erhielt ich an der Freien Universität Berlin mit Ausnahme von zwei klinischen Semestern, in denen ich an der Universität Freiburg/Breisgau studierte. Aus finanziellen Gründen arbeitete ich in den Semesterferien in Berlin und Freiburg häufig als Pfleger auf internen, neurologischen und psychiatrischen Stationen.- Eine Austauschfamulatur führte mich an die Chirurgische Universitätsklinik Zagreb/Jugoslawien.